

**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

**Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología**



**AFECÇÃO NEUROPSICOLÓGICA EM MULHERES COM  
ESCLEROSE MÚLTIPLA SURTOS-REMISSÃO**

**José Leonel de Góis Horácio**

**Santiago de Compostela, 2010**

**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

**Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología**



**AFECÇÃO NEUROPSICOLÓGICA EM MULHERES COM  
ESCLEROSE MÚLTIPLA SURTOS-REMISSÃO**

Tesis Doctoral presentada por D. José Leonel de Góis Horácio  
para optar al grado de Doctor, dirigida por la Prof. Dra. Marina  
Rodríguez Álvarez.

Marina Rodríguez Álvarez, Profesora Titular de Psicobiología en el Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología de la Universidad de Santiago de Compostela,

INFORMA:

Que la Tesis Doctoral titulada *AFECCÃO NEUROPSICOLÓGICA EM MULHERES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA SURTOS-REMISSÃO*, fue realizada bajo su dirección por D. José Leonel de Góis Horácio, en el Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología de la Universidad de Santiago de Compostela.

Que el citado trabajo de investigación reúne todas las exigencias científicas y formales requeridas por la normativa vigente para optar al grado de Doctor por la Universidad de Santiago de Compostela.

POR TANTO

Emite informe favorable y la autorización preceptiva para su aceptación y posterior defensa pública.

En Santiago de Compostela, a 11 de Enero de 2010

Fdo.: Marina Rodríguez Álvarez

Fdo: José Leonel de Góis Horácio  
(Firma perceptiva del doctorando,  
punto 3 de la normativa)

*Aos meus pais, postumamente.*

*À Teresa, indissociavelmente.*

*“Não sou optimista nem pessimista,  
entre mim e a vida  
não há mal entendidos.”*

**Almada Negreiros**

## AGRADECIMENTOS

*Sempre me ensinaram que o que vale a pena é o que se faz pelos outros*

*Sempre me ensinaram a ter o prazer de comer um “pastel de nata” ao Domingo*

*Sempre me ensinaram a saber ganhar e perder com a mesma dignidade*

*Sempre me ensinaram a respeitar de igual modo os que sabem mais e menos do que eu*

*Sempre me ensinaram que a amizade é incondicional*

*Sempre me ensinaram a nunca baixar os braços*

*Sempre me ensinaram o inconformismo*

*É para os meus Pais que me ensinaram estes princípios, que vai o meu primeiro pensamento ao terminar esta nova etapa duma vida que avança na quinta década de coisas feitas e muitas outras por fazer, mas vivida continuamente com a intensidade dos sentimentos que me envolveram desde sempre no seio da minha família de origem.*

*O segundo pensamento vai para a minha companheira de vida, que ininterruptamente ao meu lado, superou todas as ausências, lidou diariamente com o meu humor ..., olhou e cuidou com todo o amor dos meus filhos, também eles, a Maria, o Alex e os gémeos Dido e Gui, erigidos como pilares de alegria, afecto, energia e ternura, sustentaram e compensaram cada dia.*

*O pensamento seguinte é para a excelência das pessoas com quem convivi em Santiago de Compostela e principalmente os Professores da Faculdade de “Psicologia”, onde a Professora Marina com a sua enorme dedicação e competência, e uma compreensão ilimitada, me foi indicando o Oriente a cada passo, para que deste trabalho nascesse luz.*

*Quero agradecer também e na mesma medida a todos os meus colegas do Hospital e da Faculdade, especialmente ao Carlos, ao Quique, à Sandra, à Teresa, ao Manel, ao Carocha, e particularmente à Carina e à Isabel pelo seu contributo concreto e fundamental na elaboração e conclusão desta tese.*

*Finalmente, um muito Obrigado a todas as pessoas: utentes, funcionários e voluntários que colaboraram na recolha de dados para esta investigação, sem as quais não seria possível a concretização deste propósito.*

## **ÍNDICE GERAL**

---

<b>INTRODUÇÃO GERAL</b>	<b>1</b>
<b>I.- INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
1.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA ESCLEROSE MÚTIPLA	7
2.- ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS NA ESCLEROSE MÚTIPLA	18
2.1. Deterioração neuropsicológica associada à EM	19
2.2. Perfil neuropsicológico	28
2.2.1. Inteligência geral	28
2.2.2. Atenção	30
2.2.3. Memória	35
2.2.4. Funções executivas	40
2.2.5. Funções visuo-perceptivas, visuo-espaciais e visuo-construtivas	44
2.2.6. Linguagem	47
2.3. Avaliação neuropsicológica	49
2.3.1. Propostas de protocolos de avaliação	50

<b>3.- FACTORES QUE INFLUENCIAM O RENDIMENTO NEUROPSICOLÓGICO</b>	<b>58</b>
3.1. Factores relacionados com a EM	58
3.1.1. Evolução	59
3.1.2. Severidade	61
3.1.3. Tratamentos	65
3.2. Factores relacionados com o paciente	67
3.2.1. Idade	67
3.2.3. Nivel educativo	70
3.2.4. Estado emocional	75
<b>II.- PLANEAMENTO EMPÍRICO</b>	<b>81</b>
1.- OBJECTIVOS	85
<b>III.- MÉTODO</b>	<b>87</b>
1.- SUJEITOS	87
2.- MATERIAL	89
3.- PROCEDIMENTO	97
<b>IV.- ANÁLISE DE DADOS E RESULTADOS</b>	<b>99</b>
1.- ANÁLISE DAS VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS	99
2.- RENDIMENTO NEUROPSICOLÓGICO NA EMSr	100
3.- ANÁLISE DA AFECCÃO NEUROPSICOLÓGICA	102
3.1- Critérios de deterioração	102



3.2- Valoração da afecção neuropsicológica	102
3.3- Natureza da afecção neuropsicológica	105
4.- VARIÁVEIS QUE INFLUÊNCIAM A PRESENÇA DE DETERIORAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	108
4.1- Características das pacientes EMSr com deterioração	108
4.2- Variáveis que predizem a presença de deterioração neuropsicológica	110
<b>V.- DISCUSSÃO</b>	111
<b>VI.- CONCLUSÕES</b>	125
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	127
<b>Índice de Tabelas</b>	157
<b>Índice de Figuras</b>	158
<b>Anexos</b>	159
<b>Resumo em Castelhana</b>	161

## **INTRODUÇÃO GERAL**

---

*A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença do sistema nervoso central que afecta cerca de 2,5 milhões de pessoas no mundo (Ross, 2008), condiciona um largo espectro da população em idade activa, quer na sua realização pessoal quer na profissional (Brown et al., 2009), com repercussões importantes também no plano psicológico e social da própria estrutura familiar.*

*As explicações sustentadas em estudos epidemiológicos assinalam uma forte vertente ambiental para a etiologia da EM, uma vez que a sua incidência de 1 para 2000 na média da população mundial, diminui com o decréscimo habitacional nas latitudes equatoriais. As manifestações clínicas e o curso da doença variam consideravelmente de doente para doente, sendo considerada a maior causa de perturbação neurológica nos adultos com menos de 50 anos (Beaumont, Kenealy e Rogers, 1999). Esta doença é duas a três vezes mais frequente em mulheres caucasianas do que em homens (Casetta et al., 2009; Kuhlmann et al., 2009) e em gémeos homozigóticos (Haegert e Marrosu, 1994). Estes dados mostram uma prevalência da doença nas populações com uma organização social mais evoluída e com maior poder de compra bem como a presença de alterações cognitivas em 43% a 65% dos pacientes com EM (Beatty, Goodkin, Monson, e Beatty, 1989); Cohen et al., 2009; Rao, 1995; Rao, Leo, Bernardin e Unverzagt, 1991; Rao, Leo, Ellington, Nauertz, Bernardin e Unverzagt, 1991). No que concerne especificamente à investigação, os estudos que se debruçam sobre as variáveis ambientais e ecológicas na EM não são ainda muito representativos, embora vários autores ao longo dos últimos anos tenham*

*referido e concluído da necessidade de um aprofundamento destas matérias.*

*Esta doença ao surgir maioritariamente numa idade intermédia do ciclo de vida humano, quando a generalidade das pessoas já se encontra numa fase de estabilidade afectiva e social, leva a pôr em causa todo o investimento realizado ao longo da vida, surgindo conflitos e sentimentos que, na maioria dos casos, são causadores de ansiedade e frustração e para os quais os sujeitos não possuem espontaneamente recursos emocionais bem adaptados aos novos acontecimentos.*

*A EM revela, portanto, características na sua evolução que pelo seu grau de gravidade e incerteza, promovem uma grande instabilidade e insegurança perante o futuro, sendo comum às pessoas passarem por uma fase de denegação prolongada e apresentarem frequentemente reacções quase maníacas como resposta à frustração e à impotência perante a doença.*

*Podemos procurar compreender a influência destes factores, discutindo filosoficamente sobre a importância que cada ser humano atribui ao seu estado de enfermidade, ou, procurar essa compreensão entre os grandes grupos de condicionantes sociais, psicológicas e ecológicas, indícios ou confirmações das determinantes que incrementam e/ou, sustentam os desequilíbrios biológicos.*

*Para a neuropsicologia, a EM, tal como a generalidade das doenças do Sistema Nervoso Central (SNC), é fortemente influenciada no seu grau de severidade pelos factores envolventes dos indivíduos que a sofrem. Deste modo, sendo uma doença crónica e potencialmente incapacitante, em que o intervalo médio entre o aparecimento dos primeiros sintomas e sinais e o diagnóstico da doença é longo (aproximadamente quatro anos) ela interfere significativamente nos diversos aspectos da vida do paciente, sendo a incerteza frente ao diagnóstico um factor gerador de stress, dúvidas e ansiedade. Após o diagnóstico, o paciente depara-se ainda com a imprevisibilidade, que é uma das características mais difíceis de lidar na EM. O paciente e os seus familiares são forçados a uma contínua readaptação à doença e às perdas sofridas que, na maioria dos casos coincidem com o início da vida afectiva, profissional e familiar. Estas perdas determinam frequentemente uma antecipação das dificuldades a enfrentar, que poderão ser reais ou meramente subjectivas, dependendo do ciclo vital em que a doença se instala. A generalidade dos estudos refere a influência destes*

*factores nos aspectos psicológicos, traduzindo-se em particular numa baixa da auto-estima associada à incerteza do futuro, à insegurança das dificuldades económicas, à perda da independência e à mudança na posição que ocupa como membro da família e da sociedade (Stern et al., 1994; Teri, McCurry, Edland, Kukull e Larson, 1995; White, 1990).*

*Os aspectos emocionais relacionados com a doença são por sua vez, susceptíveis de causar, ao paciente portador de EM, mais instabilidade do que as alterações físicas. Alguns sintomas relacionados com a EM, como a fadiga, as dificuldades no controlo emocional e os défices cognitivos, embora normalmente menos evidentes do que os défices motores, são de mais difícil reconhecimento e frequentemente mais incapacitantes (Feinstein et al., 2004). Os períodos de exacerbação com sintomatologia e evoluções incertas, associados às flutuações constantes, interferem de forma também decisiva no rendimento e eficácia cognitiva do doente (Basso, Beason-Hazen, Lynn, Rammohan e Bornstein, 1996; Bertrando, Maffei e Ghezzi, 1983; Julian, Merluzzi e Mohr, 2007).*

*Tem vindo a ser cada vez mais relevante a avaliação de funções, que predigam a deterioração que afecta o desenvolvimento das actividades quotidianas das pessoas com EM. A avaliação completa, torna-se de valiosa utilidade, nos pacientes em que se pretende o estabelecimento da sua competência laboral, a orientação escolar e vocacional e ou o planeamento da reabilitação.*

*As razões teóricas e clínicas subjacentes ao presente estudo surgiram a partir de uma abordagem inicialmente empírica. No momento em que se contactava com este tipo de doentes era reconhecida uma diversidade significativa de comportamentos individuais perante situações-problema do quotidiano, relativamente semelhantes, variando num ou noutro sentido conforme o nível educativo. Levantou-se a hipótese de as variáveis comuns relativas à educação assumidas como estáveis, poderem estar a contribuir para um erro na avaliação destes doentes. A explicação possível que se adiantou foi a de se estar perante um factor que vários autores têm designado como “reserva cognitiva”, e que atribui ao nível educativo uma forte influência no desenvolvimento da doença no seu aspecto cognitivo. Todavia, esta hipótese explicativa tem sido ainda pouco estudada no que diz respeito à EM.*

*A opção por uma investigação centrada no género feminino fundamentou-se nos seguintes factos: 1) é neste género que é prevalente a expressão da doença (Antulov et al., 2009; Marrosu, 2007); 2) estudos recentes indicam a probabilidade da existência de determinantes epigenéticas, tais como as hormonas ou a dependência da genética sexual, na modulação da doença (Beaumont et al., 1999; Marrosu, 2007); 3) o reconhecimento actual do decréscimo da susceptibilidade dos homens em desenvolver a EM (Tremlett, Paty e Devonshire, 2006; Marrosu, 2007).*

*De acordo com o acima exposto, são muitos os factores genéticos, biológicos, demográficos, sociais e psicológicos que parecem interferir em simultâneo nas características individuais de cada ser humano portador da EM. Constatamos, que apenas com base numa perspectiva multidisciplinar de esforço conjunto se poderá identificar, estudar e intervir preventivamente junto dos factores que influenciam a EM. Aprofundar o estudo das alterações neuropsicológicas de modo a facilitar uma intervenção terapêutica adequada, tão precoce quanto possível, é a base da motivação e da intenção com que modestamente nos propomos realizar este estudo.*

*Com esta investigação pretendemos determinar o rendimento neuropsicológico nas mulheres com EM, assim como aprofundar o estudo da afecção neuropsicológica que apresentam estudando a sua prevalência e natureza. Com respeito a prevalência, além de determinar a taxa de deterioração neuropsicológica, planeamos também, aportar uma vertente inovadora a esta investigação, estudando os distintos graus e níveis de afecção neuropsicológica que apresentam as mulheres com EM. No que respeita à natureza da afecção, utilizamos também um enfoque inovador, no qual planeamos estabelecer um padrão de afecção neuropsicológica, determinando a percentagem de casos que apresentam um rendimento deficitário em cada uma das tarefas que compõem a bateria de testes neuropsicológicos, assim como determinar a extensão ou magnitude da deterioração neuropsicológica especificando a percentagem de casos que apresentam deterioração num determinado número de testes. Para continuar o aprofundamento da compreensão da influência da doença nestas mulheres, planeamos, em último lugar, determinar as características sócio-demográficas e clínicas das mulheres com EM estudando a sua capacidade preditiva de deterioração neuropsicológica.*

*A exposição do presente trabalho inicia-se com uma abordagem teórica ao tema em estudo, onde fazemos uma breve revisão dos aspectos gerais relacionados com a EM, descrevendo as suas características clínicas e a neuropatologia que lhe está associada. Seguidamente, centramo-nos nos aspectos neuropsicológicos, começando pela revisão dos dados disponíveis sobre as alterações neuropsicológicas descritas como frequentes na EM. Dedicamos também uma alínea, à apresentação dos principais protocolos de avaliação neuropsicológica propostos pelos autores de referência no âmbito científico deste trabalho. Noutro capítulo, propomo-nos rever a literatura e analisar os factores que influenciam o rendimento neuropsicológico das mulheres com EM, como a idade, nível educativo e as variáveis clínicas da doença.*

*Por último descrevemos a investigação realizada, que consiste num estudo transversal sobre as características da afecção neuropsicológica nas mulheres com esclerose múltipla do tipo surtos-remissão. Apresentamos o planeamento empírico, descrevemos o método e o material empregue e, após expor e discutir os resultados, mostramos as conclusões elaboradas, que servirão de guia a futuros estudos que venhamos a levar a cabo sobre esta matéria.*



## **I.- INTRODUÇÃO**

### **1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Segundo a Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla (SPEM) são cerca de 5000 as pessoas que em Portugal sofrem desta doença, remetendo para um factor social da maior importância, não só pela sua dimensão quantitativa na afectação de recursos de saúde, como do ponto de vista económico pelas repercussões no absentismo laboral que em regra cursa com as características clínicas da EM. De facto, as alterações provocadas pela EM alargam-se insidiosamente a todo o âmbito da vida dos pacientes que a sofrem, afectando desde o primeiro momento a sua vida pessoal, relacional, familiar e profissional, assim como a sua auto-estima e auto-confiança.

A abordagem clínica na avaliação das alterações consequentes à EM tem estado tradicionalmente entregue à neurologia, cujo foco se centra mais na compreensão dos défices actuais e menos nas consequências neuropsicológicas, psicológicas, sociais e profissionais da doença na vida dos pacientes. A necessidade de uma intervenção tão precoce quanto possível para a estabilização destas consequências, levou a OMS (Organização Mundial de Saúde) a referenciar uma área específica da Psicologia - a Psicologia da Saúde - a qual segundo as suas directivas, se deve responsabilizar pela implementação de um estilo de vida para as pessoas com EM, capaz de contrariar a susceptibilidade da ocorrência dos fenómenos naturais consequentes à doença. Identificar e compreender estes aspectos psicossociais, levou ao desenvolvimento de



esforços orientados para a construção de instrumentos de medida, nomeadamente escalas e questionários, que com base numa metodologia adequada capaz de assegurar as qualidades psicométricas de validade e fidedignidade, para além de avaliarem diferentes constructos, possam incorporar os aspectos laterais do impacto da EM nas actividades sociais, no estatuto socioeconómico, nas relações afectivo-sexuais, no isolamento social e na sintomatologia depressiva destes doentes.

Temos presente que muitos dos efeitos marcantes desta patologia na vida do doente com EM são ainda de difícil mensuração, no entanto a evidência clínica mostra-nos que o sofrimento que determinam encontra-se reflectido na generalidade das medidas expressas, o que reforça a necessidade do prosseguimento deste trabalho, no sentido de aprofundar e explicar as alterações neuropsicológicas, que em particular afectam as mulheres com EM. A elevada incidência destas alterações e a incapacidade que podem dar lugar na vida quotidiana de quem as padece levou-nos a desenvolver este trabalho valorizando os aspectos gerais desta doença nas vertentes da neuropatologia e da clínica que lhe estão associadas.

Com respeito à **etiología**, actualmente é consensual para a generalidade das comunidades clínica e científica que a EM se manifesta como uma doença do Sistema Nervoso Central (SNC) com origem provável na combinação de factores genéticos e ambientais. Esta patologia é considerada, também, uma doença da própria evolução social, embora ainda hoje nada nos permita assumir com clareza as determinantes específicas que a influenciam, tendo sido avançadas várias propostas explicativas para a sua etiologia, que vão desde uma consequência dum vírus de actuação lenta, passando pela reacção tardia a um vírus comum até ao resultado de uma reacção autoimune. As duas primeiras teorias foram no entanto “desconsideradas” uma vez que em ensaios experimentais onde se implantaram células escleróticas em primatas, estes não contraíram a doença (Beaumont *et al.*, 1999).

Desde a década de ‘90 que a EM se define como uma doença supostamente autoimune de etiologia desconhecida, caracterizada por uma inflamação perivascular do SNC, focos de desmielinização e elevada produção interictal de IgG’s oligoclonais (Williams, Ulvestad e Hickey, 1994). Todavia, Sadovnick (2006), alerta para que apesar de estas evidências estarem relativamente bem fundamentadas, elas não podem ser consideradas definitivas, e ilustra a sua afirmação com o facto de existirem lesões da

retina, onde não existe mielina, e da densidade das lesões corticais que excede claramente a da substância branca.

Não se sabe ainda como é desencadeada a agressão do próprio sistema imunológico às fibras axonais dos neurónios do SNC (Gilroy, 2005; Greenberg, Aminoff e Simon, 1996; Miller, 2002). Todavia, os avanços no conhecimento sobre os mecanismos moleculares das doenças auto-imunes, associados com as recentes tecnologias informáticas, poderão elucidar as causas, permitindo o desenvolvimento de novos meios de prevenção e tratamento.

Lewis, Hitchcock e Sullivan (2004), apresentaram um dos modelos etiológicos da doença. Para este autor, a contribuição dos alelos de cinco genes de susceptibilidade para o risco de desenvolver a EM está na dependência da herança aditiva de um ou mais alelos. Paralelamente, considera incontestável a necessidade da existência de um “*trigger*” ambiental ainda desconhecido, podendo este ser de origem viral.

Por tudo isto, pode-se afirmar que a EM é uma afecção neurodegenerativa cuja etiologia, não estando ainda totalmente esclarecida, parece cumprir os critérios da multifactoridade, recebendo contributos das diversas abordagens da neurociência em interdisciplinaridade tanto na investigação da doença como no seu tratamento.

No que diz respeito à classificação e **diagnóstico** dos distintos tipos de EM, por persistir uma grande variação no desenvolvimento sintomatológico da EM, os casos individuais têm sido até à data, caracterizados nas investigações em dois grandes grupos designados como **crónico-progressivos** ou **surtos-remissão**.

Segundo a definição de Bennett, Woods, Liyanage e Smith (1991), um surto na EM consiste no aparecimento dum novo sintoma ou no agravamento de um antigo, com duração superior a 24 horas e que se estende por um período de 4 semanas. Todos os sinais e sintomas que se instalem ao longo de um mês fazem parte do mesmo surto. A existência de sinais e sintomas residuais meses após um surto é indicativa de defeito neurológico permanente. Porém, para estes autores, os sintomas da EM não indicam necessariamente um agravamento da doença, de tal forma que manifestações clínicas podem aparecer de modo periódico sem estarem relacionados com um surto.

Neste contexto, a EM crónico-progressiva assume uma deterioração lenta e gradual enquanto a EM surtos-remissão se caracteriza por exacerbações intercaladas com períodos de estabilidade ou mesmo leves compromissos. Contudo, estas categorias são imprecisas o que levou alguns investigadores a criarem novos termos para distinguirem as diversas formas da doença (Goodin *et al.*, 2002):

- a) **EM surtos-remissão** – consiste em surtos com recuperação completa ou com sequelas ou défices residuais após a recuperação, e períodos entre surtos caracterizados por ausência de progressão da doença. Os surtos podem ocorrer separados por semanas, meses, ou mesmo anos, sem acumulação de incapacidade, mas com o passar do tempo podem tornar-se mais numerosos e intensos. Esta forma não é muito debilitante, apesar de os doentes poderem entrar mais tarde numa fase progressiva.
- b) **EM progressiva-primária** – traduz-se na progressão da doença, inicialmente com um *plateaux* ocasional e com compromissos temporários menores. São doentes cuja incapacidade se agrava continuamente sem surtos, remissão ou recuperação. Esta forma é comum em doentes que sofreram os primeiros sintomas após os 40 anos de idade (cerca de 15% dos doentes com EM). É a forma mais incapacitante da doença e mais problemática quanto ao tratamento.
- c) **EM progressiva-secundária** – manifesta-se por um desenvolvimento inicial como surtos-remissão seguido de progressão com ou sem surtos ocasionais, remissões menores e *plateaux*. Este tipo de EM resulta da evolução da forma surtos-remissão, por isso se designa como secundariamente progressiva (cerca de 25% de todos os casos). Nesta fase, os doentes continuam a ter surtos mas a recuperação torna-se incompleta, originando uma deterioração progressiva da condição física ao longo do tempo. A continuação da progressão ocorre independentemente dos surtos e a incapacidade global aumenta gradualmente, apesar do tempo de progressão da doença ser imprevisível.
- d) **EM progressiva-surtos** – apresenta um início progressivo da doença com surtos agudos claros e períodos entre surtos caracterizados por progressão contínua.
- e) **EM surtos-progressiva** – é uma das designações mais utilizadas mas pouco consensual em termos de definição. Pode classificar-se segundo duas variantes semiológicas e temporais em: *EM Benigna*, definida como a doença na qual os pacientes permanecem completamente funcionais relativamente a todos os

sistemas neurológicos até 15 anos após o surto inaugural, e *EM Maligna*, descrita como tendo um desenvolvimento rápido e progressivo, provocando incapacidades significativas em múltiplos sistemas neurológicos, ou morte, num curto intervalo de tempo após o início da doença.

Na década de 80, os critérios de diagnóstico passaram a contar com o auxílio laboratorial, com os Critérios de Poser e colaboradores (Poser *et al.*, de 1983). Esses critérios estão representados na pesquisa de bandas oligoclonais nas imunoglobulinas do líquido céfalo-raquidiano (LCR) e no estudo da imagem do encéfalo e medula espinal por ressonância magnética nuclear (RMN), em que o exame de rotina consiste num *spin echo* (SE), T1 convencional, densidade protónica (DP), e T2 de alta resolução com cortes axiais e coronais de 5mm. Estes exames permitem evidenciar a existência de processo inflamatório no LCR e de lesões em estruturas do SNC sem tradução clínica, permitindo que as exigências para os critérios de diagnóstico definidos venham a ser preenchidas. Mais recentemente Thompson e colaboradores (2000) publicaram critérios para o diagnóstico das formas primárias progressivas, já que importava testar fármacos mais eficazes nas seguintes situações: EM definitiva, EM provável, EM possível.

Tudo isto levou a que, desde há cerca de 12 anos, investigadores de todo o mundo tivessem unido esforços, para definir os novos critérios de diagnóstico, cuja publicação por McDonald e colaboradores ocorreu em 2001 (McDonald *et al.*, 2001). Nestes novos critérios continuam a valorizar-se as características clínicas da doença e define-se de forma objectiva o que significam os parâmetros quantitativos evidenciados na RMN, LCR e potenciais evocados “positivos”. Com base nestes critérios, o doente é classificado de forma simples como tendo, ou não, EM, havendo lugar à categoria “possível” caso persistam dúvidas, o que por si só impõe a repetição dos exames com periodicidade definida. Também são implicitamente apontadas as técnicas de boa execução da RMN (aparelho com boa definição, incidências correctas, aplicação de contraste) e da pesquisa de bandas da IgG no LCR (focagem isoeléctrica). Para além disso, dá-se ênfase à possibilidade de diagnosticar a doença nas formas monossintomáticas (por exemplo doentes que tiveram episódios únicos de nevrite óptica ou de mielite), permitindo desde logo o seu tratamento precoce com drogas que podem modificar o curso natural da doença (Simon e Thompson, 2003).

White (1990) descreveu alguns subtipos de pacientes com EM em que aproximadamente 50% têm um tipo generalizado ou misto, que envolve o nervo óptico, o cérebro, o cerebelo e a medula; outros 30%-40% têm a forma cerebelar e somente 5% têm um compromisso apenas no nervo óptico. Para este autor, dois terços da população com EM são diagnosticados entre os 20 e os 40 anos. Também, algumas crianças com EM estão severamente prejudicadas tanto física como cognitivamente, e mais de 50% têm o diagnóstico predictivo de entrar na fase secundária-progressiva da doença antes dos 30 anos de idade. Terapias imunomodulatórias para a EM aplicadas cuidadosamente nas crianças podem melhorar o prognóstico a longo-termo (Banwell, Ghezzi, Bar-Or, Mikaeloff e Tardieu, 2007).

Conforme os anos passam, a acumulação de pequenos défices consequentes aos surtos vão-se somando e os próprios surtos tornam-se menos frequentes. Em média 15 anos após o estabelecimento do diagnóstico, a generalidade dos pacientes refere um agravamento insidioso das alterações neurológicas. Durante este período podem ocorrer pontualmente surtos com agravamento da sintomatologia. Apesar da evolução progressiva não ser inevitável, 80% dos doentes encontram-se numa fase secundária progressiva 25 anos após o diagnóstico (Huizinga, Gerritsen, Heijmans e Amor, 2008).

Apenas 10% dos pacientes com EM apresentam um curso progressivo desde o início, sem que seja possível distinguir os surtos. Estas são as formas designadas primárias progressivas, que surgem normalmente mais tardiamente (na 4ª e 5ª década da vida), onde predomina a perda neuronal (Huizinga *et al.*, 2008).

Ultimamente, várias contribuições advindas da genética, da medicina molecular, da patologia e do mapeamento de imagem do sistema nervoso, têm possibilitado uma maior compreensão da EM, esclarecendo alguns dos problemas relacionados com o diagnóstico e a evolução do quadro clínico. Neste âmbito a RMN é um instrumento fundamental no diagnóstico neurológico da EM porque nos possibilita observar, de uma forma clara, as alterações estruturais desta patologia no plano cerebral. Para estimar a presença e tamanho de lesões discretas e periventriculares, usa-se um método semiquantitativo para contabilizar o prejuízo lesional total da presença de lesões em 15 diferentes sítios no cérebro. O número total e tamanho das placas é contado em cada sítio usando uma escala de classificação indicando de forma crescente, de 0 a 4, o grau de progressão da severidade da doença (Piras *et al.*, 2003). Esta técnica permite-nos

constatar que, quer no plano macroanatômico como no citológico, a EM pode afectar qualquer parte do SNC, incluindo os nervos ópticos, o tálamo, os gânglios basais, o hipotálamo, o hipocampo, o tronco encefálico, o cerebelo, a medula espinal bem como a substância branca cortical e subcortical (Caramanos, Dimaio, Narayanan, Lapierre e Arnold, 2009; Geurts e Barkhof, 2008). As lesões corticais exibem destruição da mielina mas os corpos celulares dos neurónios permanecem essencialmente intactos (Maurelli *et al.*, 1992).

Apesar de a RMN nos mostrar com alta resolução as mudanças estruturais na EM, ela não nos fornece informação sobre o funcionamento cerebral, enquanto o uso da tomografia por emissão de positrões (PET) pode possibilitar a medição dos processos fisiológicos cerebrais reflectidos no cérebro pelo fluxo sanguíneo ou pelo metabolismo da glucose. A correlação entre as taxas do metabolismo cerebral e a actividade neuronal que a PET veio permitir são hoje claramente aceites para uma estimativa indirecta da funcionalidade cerebral, pelo que esta técnica se tornou muito útil na avaliação da patofisiologia dos défices cognitivos da EM (Sorensen *et al.*, 2006).

Por outro lado, com o mesmo grau de confiança das análises laboratoriais a técnica dos potenciais evocados (PEs) pode fornecer-nos informação com uma definição temporal muito melhor do que outras técnicas metabólicas como a PET ou RMN funcional. O componente P300 está a ser usado regularmente na prática clínica uma vez que a latência e amplitude de P300 é sensível às circunstâncias degenerativas neurais como os diversos tipos das demências. As ferramentas analíticas actuais aplicaram-se ao electroencefalograma (EEG) permitindo a localização temporal e espacial de determinadas fases de processamento cognitivo. Deste modo, a combinação dum registo de EEG com um *design* experimental que permita medir a função cognitiva é um método poderoso para a avaliação psicofisiológica na EM (Gonzalez-Rosa *et al.*, 2006).

Apesar de, como temos vindo a expor, dispormos presentemente duma significativa variedade de técnicas de ajuda ao diagnóstico, a patologia da EM não é ainda clara, pensa-se, no entanto, que as lesões da substância branca que afectam as vias que conectam as diversas áreas corticais são um factor importante para o aparecimento das alterações cognitivas, embora tenhamos de ter em conta que outras mudanças patológicas não detectadas no cérebro possam igualmente estar envolvidas. De facto, a perda de mielina foi, até há poucos anos, considerada a principal responsável pela

deficiência orgânica neurológica na EM. Esta opinião foi revista recentemente, após o reconhecimento de que o dano axonal fornece uma melhor correlação quanto aos sintomas clínicos (Huizinga *et al.*, 2008), e já Owen (2003) havia referido que os mecanismos inflamatórios contribuíam para a patologia axonal tanto quanto a desmielinização. Todavia, as ideias actuais relativamente à patogénese da EM mantêm-se centradas sobre o papel da auto-imunidade.

Deste modo, e muito embora a EM seja aceite como uma doença multifatorial bastante complexa, os estudos mais recentes apontam para a confirmação da teoria de que a EM é uma doença maioritariamente autoimune. Por isso, na última década os investigadores focaram-se no *Complexo Major de Histocompatibilidade Humana* (MHC) que é formado por três classes de genes (classes I, II e III), sendo cada uma composta por um grande número de subclasses (Vogel e Motulsky, 2000). Por exemplo, a *classe I* é formada pelos genes dos loci de HLA-B -Antigene Leucocitário Humano (HLA); gene receptor de células-T e genes da imuno-hemoglobina – o locus genético reconhecido como tendo um papel fundamental na resposta imunológica (Beaumont *et al.*, 1999), HLA-C e HLA-A. A *classe II* é composta pelos genes dos loci de HLA-D. Por sua vez, a *classe III* é constituída por genes que não estão aparentemente associados com a resposta imune (Vogel e Motulsky, 2000). Este complexo tem como função desempenhar um papel fundamental no reconhecimento de uma grande diversidade de antígenos, internos ou externos, possibilitando às células de defesa do sistema imunitário uma acção efectiva contra o agressor (Vogel e Motulsky, 2000).

Têm sido efectuadas várias pesquisas para tentar diminuir o processo de desmielinização, ou tratar a disfunção do sistema imunológico, administrando durante a exacerbação até à remissão, corticoesteroides, hormona adrenocorticotrófica (ACTH – hormona pituitária que estimula as glândulas supra-renais) e outros agentes anti-inflamatórios. Sabe-se que estes medicamentos provocam alterações do humor que devem ser tomadas em conta aquando da avaliação das alterações efectivas dos doentes com EM (Bennett *et al.*, 1991).

Dentro da imensa constelação de sintomas que já foram descritos na EM, podem referir-se os que se manifestam mais frequentemente no decorrer do período de agudização e que normalmente se constituem como surto, nomeadamente, a fraqueza muscular, a incoordenação, o tremor de movimento, as parestesias e hipoestésias, a

diminuição da acuidade visual unilateral, a visão dupla, as vertigens e a disfunção esfíncteriana (Schapiro, 2002).

Finalmente, no que respeita ao diagnóstico da EM após a primeira síndrome clínica isolada, é recomendável um procedimento orientado para a obtenção de informação predictiva em quatro tempos (Simon e Thompson, 2003):

- 1) Três ou mais lesões da substância branca na RMN é um indicador eficaz para um subsequente desenvolvimento da EM;
- 2) Duas ou mais lesões modificadas são predictivas de EM;
- 3) Novas lesões em T2 (RMN) ou captadoras de gadolínio, três ou mais meses após a primeira síndrome clínica isolada, são predictivas de futura EM;
- 4) Qualquer uma destas situações detectadas por RMN num paciente com síndrome clínica isolada, após a exclusão de outro diagnóstico alternativo, assume uma baixa probabilidade de ser outra coisa que não EM.

É fundamental reconhecer que nesta doença coexistem três fenómenos biológicos distintos: inflamação, desmielinização e perda axonal. A inflamação e a desmielinização explicam os surtos de exacerbação da doença e os défices residuais daí resultantes; a perda axonal é responsável pela evolução progressiva, condicionando a incapacidade definitiva e irreversível (Huizinga *et al.*, 2008).

Outras características para além das neurológicas deverão ser tidas em conta na semiologia da EM. Num estudo europeu alargado, constata-se que 26% dos pacientes com EM manifestam problemas do humor e do pensamento, 6% são incapazes de trabalhar devido a essas alterações, 53% apresentam perturbações cognitivas e 25% revelam debilitações severas que os obrigam a ter assistência adicional (Antel, 1995).

Um estudo semelhante desenvolvido por Fulton e colaboradores (1999) relata que 30 a 70% dos pacientes com EM apresentam compromisso no funcionamento cognitivo, cujo perfil geral das perturbações neuropsicológicas encontradas se caracteriza, pela existência de dificuldades na memória secundária e na velocidade de processamento, faltando todavia precisar a natureza do défice. Também se observam alterações, ainda que com menor frequência, na atenção, na memória operativa, nas



funções visuo-perceptivas, na capacidade intelectual, no raciocínio abstracto, no humor e na eficácia do transference inter-hemisférico.

A revisão da literatura dos últimos vinte anos sobre a doença, mostra que a linguagem, a inteligência geral e as funções visuo-motoras não são tão afectadas, pelo menos aparentemente, como a memória e a atenção (Andrade, 2004). Estes défices cognitivos, embora se manifestem de forma generalizada nos pacientes com EM, dependem da localização das lesões desmielinizantes em áreas específicas do SNC. Nos casos mais graves verifica-se uma maior afectação na função motora com debilidade motora, parestesias, dificuldade na mobilidade ocular, tremor, ataxia, alteração da sensibilidade profunda e paraprésia.

No seu conjunto, os trabalhos de investigação sugerem também que a localização e severidade das lesões na EM, podem estar associados a aspectos depressivos, embora até agora não tenham sido encontrados padrões claros de afectação anatómica (Schapiro, 2002).

No que diz respeito a outras alterações da conduta, segundo Kraft e Cantazaro (2000), observa-se frequentemente uma deterioração da capacidade de execução de actividades da vida quotidiana; mudanças nos hábitos diários (alimentação, vestir, controlo dos esfíncteres) e mudanças de personalidade e conduta (hipotímia, apatia, falta de iniciativa, depressão, labilidade emocional e exacerbação de traços de carácter pré-morbido). Paralelamente podem surgir alterações das funções motoras com maior impacto social, tais como: movimentos simples, base cinética do movimento, organização dinâmica e praxias manuais (Sanz de la Torre e Perez-Rios, 2000). A OMS atenta a esta realidade, classificou estes acontecimentos como: “alterações físicas”, “perturbações da funcionalidade do quotidiano” e “mudanças do papel social” (Antel, 1995).

Resumindo, a EM é uma doença neuro-degenerativa que provoca um processo de tipo inflamatório, em que o sistema imunológico ataca a mielina axonal, com formação de placas escleróticas em qualquer parte do SNC (embora mais frequentes na região periventricular), bloqueando ou distorcendo a transmissão normal do impulso nervoso (Beaumont *et al.*, 1999), cujos sinais e sintomas são bastante heterogéneos, podendo desenvolver-se em qualquer fase da doença e variar consideravelmente entre

os sujeitos (Brassington e Marsh, 1998; DeSousa, Albert e Kalman, 2002; Nebel *et al.*, 2007). Obriga a um diagnóstico baseado na avaliação neurológica formal, mas recebe o contributo fundamental das novas tecnologias, nomeadamente as utilizadas em neurofisiologia e em neuroimagiologia, bem como da neuropsicologia, para alcançar uma maior eficácia no diagnóstico, tratamento e na implementação dum estilo de vida, compatível com as características comportamentais, emocionais, sociais e familiares específicas destes doentes e inerentes ao contexto da própria doença.

## **2. ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA**

As alterações cognitivas determinadas pela patogenia associada à EM são evidentes para uma percentagem significativa dos pacientes, apresentando-se nalguns casos como a condicionante mais grave da sua qualidade de vida. Do ponto de vista clínico, os défices neuropsicológicos adquirem uma enorme importância, se considerarmos que podem interferir nos processos de adesão terapêutica e de implementação de intenções para uma mudança no estilo de vida e nos hábitos de saúde, que geralmente se impõem nos doentes com esta patologia neurológica. Neste sentido, o estudo neuropsicológico da EM pode contribuir para um melhor tratamento e acompanhamento clínico dos pacientes, bem como poderá igualmente fornecer uma linha de base fundamental para a sua reabilitação funcional e sócio-profissional.

Estudos neuropsicológicos controlados têm mostrado claramente que a disfunção cognitiva na EM abarca virtualmente todos os estados da doença e tipos do seu curso clínico, causando limitações no plano laboral e no papel social dos doentes independentemente do grau de incapacidade física (Bever, Grattan, Panitch e Johnson, 1995), e tende a progredir com o tempo (Achiron e Barak, 2006; Benedict, Bruce *et al.*, 2006; Benedict e Zivadinov, 2006; Rao *et al.*, 1991). Entre os predictores clínicos, este declínio cognitivo, mesmo quando incipiente, parece ser o maior factor de risco para a posterior deterioração a curto-termo (Nocentini *et al.*, 2006). Todavia não se pode descurar o facto de a longo-termo, existir também a probabilidade de os pacientes inicialmente preservados no plano cognitivo, virem a deteriorar o seu estado clínico (Heaton, Nelson, Thompson, Burks e Franklin, 1985).

A realização de estudos sobre as implicações neuropsicológicas da EM apresenta-se como uma tarefa complexa, dificultada por aspectos metodológicos e por um elevado número de factores neuropsicologicamente relevantes que se encontram associados à doença e ao contexto de vida dos sujeitos que a padecem. Actualmente, a investigação ainda procura esclarecer quais os tipos de EM e de pacientes que são mais susceptíveis de contrair disfuncionalidade neuropsicológica, em que provas apresentam maiores dificuldades, quais os factores ambientais que a precipitam e quais os efeitos da medicação no seu rendimento cognitivo e nas tomadas de decisão.

## **2.1. Deterioração neuropsicológica associada à EM**

É um dado adquirido que, do ponto de vista genético-estrutural os pacientes com EM não apresentam diferenças significativas na topogenia do cérebro porém, quando as alterações cognitivas estão presentes, há uma correlação neuroanatômica evidente. Este facto foi referido por Minguetti (2001) após ter estudado a prevalência da localização das lesões encefálicas em 107 pacientes com EM.

Ultimamente, vários estudos com RMN têm colocado como objectivo, o esclarecimento do grau de compromisso cognitivo na EM, correlacionando-o com o chamado efeito de massa através de diversas técnicas tais como a Relaxometria e Volumetria e, mesmo de um modo mais grosseiro, pela medição do perímetro cefálico. Na Relaxometria os pacientes com EM revelam uma diminuição dos níveis do marcador neuronal/ específico N-acetil aspartato (NAA) que se pensa reflectir alterações axonais ou a sua perda (Dufouil, Alperovitch e Tzourio, 2003). Na Volumetria constata-se que a atrofia cerebral se correlaciona com várias funções cognitivas, incluindo aquelas que se estima mais comumente perturbadas: inteligência geral, aprendizagem, memória recente, atenção, velocidade de processamento da informação, e funções executivas (Dufouil *et al.*, 2003). Posteriormente, Gadea e colaboradores (2004) mostraram que a perda axonal no *locus coeruleus* está relacionada com uma diminuição da atenção selectiva.

Christodoulou e colaboradores (2003) relataram que a atrofia central implica uma forte correlação entre a cognição e os índices de NAA no hemisfério direito. Neste sentido, tem sido também demonstrada uma forte relação entre as funções cognitivas e a concentração à direita e à esquerda de NAA. Assim, a medição da memória verbal correlaciona-se significativamente com o NAA periventricular esquerdo, enquanto as provas construtivas-executivas (Torre de Hanói) se correlacionam positivamente com o NAA periventricular à direita (Pan, Krupp, Elkins e Coyle, 2001). Foong e colaboradores (1999) verificaram por outro lado que pacientes com lesões frontais bilaterais idênticas em ambos os hemisférios, tinham um pior desempenho nas provas de memória de trabalho se a concentração de NAA estivesse severamente alterada. Deste modo, o défice na memória de trabalho sugere que a diminuição da concentração de NAA pode reflectir a presença de um processo patológico subtil condicionante das funções cognitivas.

Huber e Shuttleworth (1990) concluíram que os doentes com EM que apresentavam um compromisso cognitivo severo tinham uma atrofia significativa no corpo caloso, quando comparados com os pacientes com défices moderados ou leves. Lesões no “joelho do corpo caloso” apareciam associadas a compromissos na capacidade visuo-espacial, enquanto lesões da substância branca da região parietal esquerda se conjugavam mais com compromissos numa prova de aprendizagem e memória, pelo que os autores sugerem que os défices mnésicos nos doentes com EM poderão resultar da desconexão das estruturas pré-frontais e das estruturas límbicas devido a lesões envolvendo as vias da substância branca.

Do mesmo modo, segundo Rugg e Coles (1995), as alterações que frequentemente se encontraram na fisiologia cerebral dos doentes com EM, interferem fortemente com a organização e funcionamento das redes neuronais e consequentemente condicionam a actividade nervosa complexa dos indivíduos que a sofrem. Neste sentido, adoptaram-se outras técnicas segundo o conceito psicofisiológico considerando que é possível interpretar a partir dos potenciais evocados cerebrais (PEs) as consequências das patologias neuronais. Todavia, um dos maiores impedimentos para uma recolha simples dos dados de potenciais evocados está relacionado com o designado “componente de sobreposição” ou seja: a *onda* observada é medida no couro cabeludo e resulta da soma da actividade eléctrica que pode ser gerada em diversas fontes no cérebro. Necessita-se, portanto, de assegurar uma correspondência directa entre o momento distintivo do traçado da *onda* e as características temporais do sistema nervoso cuja actividade é reflectida pela *onda* (Piras *et al.*, 2003). A função cognitiva, alterada pela neuropatogenia difusa característica da EM é, desta forma, especificada pela natureza das variáveis independentes da tarefa proposta ao sujeito, cuja perturbação afecta as componentes da *onda*, e pela relação observada entre cada componente e outras medidas.

De acordo com a literatura, os dados obtidos confirmam que o corno frontal e o tronco cerebral podem assumir-se como áreas críticas das redes cognitivas neuronais envolvidas na emergência neuronal dos PEs, o que nos permite considerar que as correlações entre o P300 (PEs), os dados neuropsicológicos e os achados da RMN, podem fornecer informações muito relevantes acerca do prejuízo cognitivo na EM (Piras *et al.*, 2003). Do mesmo modo, para a RMN é consistente uma correlação entre a

progressão do dano cognitivo e o aumento das lesões cerebrais e da atrofia cerebral (Amato, Zipoli e Portaccio, 2006).

A evolução do dano cognitivo a partir dos primeiros estádios da doença é menos conhecida, no entanto, constata-se facilmente uma opinião corrente na neurologia, de que já nas fases iniciais da EM o prejuízo cognitivo pode ser significativo, mesmo quando o diagnóstico indicia somente a probabilidade de o sujeito desenvolver a doença. Na avaliação empírica precoce aparecem primeiramente danificadas a memória verbal, o raciocínio abstracto e os processos linguísticos. Estes resultados são compatíveis com a destruição relativa à perda axonal e à atrofia do cérebro, que ocorre cedo no curso da doença (Achiron e Barak, 2006). Pacientes com esclerose múltipla secundária-progressiva (EMsp) têm maior atrofia do que os com esclerose múltipla surtos-remissão (EMsr) e do que os sujeitos sem patologia. O volume do terceiro ventrículo representando o grau de atrofia cerebral sub-cortical, conserva na maioria das análises regressivas, capacidade predictiva para alterações cognitivas e para distinguir as formas Sr e Sp do curso da EM (Benedict, Bruce *et al.*, 2006).

Segundo os estudos com RMN, embora a EM seja uma doença que afecta predominantemente a substância branca do encéfalo, 5% das lesões inflamatórias localizam-se na substância cinzenta (gânglios da base e córtex frontal), o que pode contribuir para explicar algumas das alterações neuropsicológicas que por vezes caracterizam esta patologia (Muñoz-Céspedes e Tirapu-Ustárrroz, 2001).

Anzola e colaboradores (1990) correlacionaram as alterações estruturais observadas na RMN com os aspectos neuropsicológicos e encontraram, em pacientes com desmielinização periventricular extensa, piores desempenhos na formulação de conceitos, no pensamento não verbal, e nas provas de memória do que em doentes com lesões discretas.

Sanfilipo, Benedict, Weinstock-Guttman e Bakshi (2006), compararam os efeitos das alterações da substância branca, da substância cinzenta e do tamanho das lesões, com respeito à relação cérebro-comportamento. Neste estudo, os autores concluem que o volume da substância branca é o principal predictor para a velocidade de processamento da informação e memória de trabalho, enquanto o volume de substância cinzenta nos permite antecipar variações na memória verbal e no controle do

humor (euforia e desinibição). Assim sendo, o volume neocortical correlaciona-se significativamente com a generalidade das medidas neuropsicológicas (Amato *et al.*, 2008; Benedict, Bruce *et al.*, 2006), confirmando que a perda progressiva da substância cinzenta neocortical está associada de forma relevante às alterações cognitivas e pode representar um marcador sensível de deterioração do desempenho cognitivo em EM surtos remissão.

Recapitulando, distintas investigações têm relacionado as alterações neuropsicológicas associadas à EM com a atrofia cerebral e a diminuição dos índices de NAA no hemisfério direito, com a perda axonal no *locus coeruleus*, com a atrofia do “joelho do corpo caloso” e com a desconexão das vias fronto-límbicas. Estes estudos permitiram também observar de um modo regular, que o aumento do volume do terceiro ventrículo (que traduz uma forte atrofia subcortical) e a desmielinização periventricular extensa, estão geralmente relacionadas com uma diminuição severa das capacidades cognitivas.

Com respeito à **incidência das alterações neuropsicológicas associadas à EM**, recentemente, trabalhos de investigação e revisões da literatura, apresentam resultados que de uma forma genérica admitem que, a incidência de alterações cognitivas pode ocorrer num espectro de 0% a 90% da população com EM (Andreu-Català *et al.*, 2008; Arango-Lasprilla, DeLuca e Chiaravalloti, 2007; Arnett e Forn, 2007; Calabrese, 2006; Claesson, Ytterberg, Johansson, Almkvist e Von Koch, 2007; DeLuca, Genova, Hillary e Wylie, 2008; Matcau, Mihancea, Matcau e Rosiu, 2008; Kalmar, Gaudino, Moore, Halper e DeLuca, 2008; Negreiros, Mattos, Landeira-Fernández, Paes e Alvarenga, 2008; O'Brien *et al.*, 2007; Parmenter, Denney, Lynch, Middleton e Harlan, 2007; Potagas *et al.*, 2008; Prakash, Snook, Lewis, Motl e Kramer, 2008; Roca *et al.*, 2008; Summers *et al.*, 2008). No entanto, alguns estudos neuropsicológicos efectuados com amostras controladas, apontam para valor mais precisos, nomeadamente na década de ‘90, Rao, Leo, Bernardin *et al.*, (1991) demonstraram, que a frequência do compromisso cognitivo numa amostra de 100 pacientes com EM foi de 43%. Do mesmo modo, Wolinsky (2005) refere que cerca de 50% sofrem de alguma forma de alteração cognitiva. Genova, Sumowski, Chiaravalloti, Voelbel, DeLuca (2009) relatam que 65% dos indivíduos com EM revelam défices cognitivos significativos, especialmente nos domínios da aprendizagem/memória, velocidade de processamento e memória de

trabalho. O perfil geral das alterações neuropsicológicas descritas na literatura, assenta principalmente na diminuição da memória e velocidade de processamento da informação (Barroso, Nieto, Olivares, Wollmann e Hernández, 2000), sendo que, outras disfuncionalidades, embora menos frequentes e mais controversas, também são visíveis noutras funções cognitivas. Funções como atenção, raciocínio lógico, fluência verbal e capacidade de abstracção surgem frequentemente comprometidas com raras alterações nas vertentes da linguagem.

Segundo o Centro de Esclerose Múltipla da Universidade de São Francisco da Califórnia (UCSF, 2004), algumas pessoas com EM apresentam problemas em diversas áreas cognitivas, enquanto outras podem revelar alterações em apenas uma única. Os investigadores deste Centro, consideram que se podem descrever os principais problemas cognitivos, que constituem o perfil neuropsicológico dos doentes com EM, do seguinte modo:

- **Fadiga crónica:** as pessoas com EM, mesmo que não revelem outros sintomas de ordem cognitiva, mostram frequentemente fadiga para realizar tarefas mentais complexas e cometem erros ou trabalham mais lentamente do que as pessoas sem EM;
- **Atenção e concentração:** quando as tarefas se tornam mais complicadas, em termos de exigência atencional, ou implicam maior dispersão da concentração, ocorrem frequentemente problemas com as pessoas que sofrem de EM;
- **Velocidade de processamento da informação:** sensações de grande lentificação e lapsos no processamento da informação são referidos pelas pessoas com EM;
- **Memória:** a memória procedimental mantém-se, ou seja, as pessoas com EM podem não se lembrar do que fazer, mas lembram-se sempre de como se faz. A memória semântica pode estar afectada na EM e as pessoas revelam dificuldade em se recordar de acontecimentos relativamente recentes, mantendo contudo capacidade para evocar acontecimentos passados, históricos ou relevantes para si;
- **Linguagem:** o problema de linguagem mais comum está relacionado com a fluência verbal, onde se incluem as dificuldades com a procura da palavra e com os nomes menos comuns de pessoas conhecidas. As prováveis alterações de tipo disfásico ou disártrico, têm que ver com problemas físicos de coordenação dos movimentos da língua, dos lábios e da boca e não com distúrbios de ordem cognitiva;



- Solução de problemas: as pessoas com EM têm tendência a perseverar as mesmas respostas quando confrontadas com situações novas e mostram dificuldades em tomar decisões e escolher a melhor solução;
- Capacidades visuo-espaciais: as pessoas com EM perdem-se com alguma frequência, perdem coisas e têm dificuldades em interpretar mapas, diagramas e gráficos.

As pesquisas realizadas neste Centro da UCSF, demonstraram claramente um compromisso na memória, na aprendizagem, no raciocínio conceptual, na velocidade de processamento de informação e tempo de reacção, na atenção, na concentração e nas funções executivas (planeamento, sequenciação, resolução de problemas, auto-monitorização e auto-correcção), enquanto a repetição, a fluência e a compreensão permanecem intactas, embora possam ocorrer falhas anómicas com alguma regularidade. Conclui-se também, que o grau de compromisso cognitivo parece estar menos relacionado com os défices neurológicos ou com a duração da doença, e mais com a localização das lesões. Deste modo, um paciente com um envolvimento predominantemente medular ou no nervo óptico, pode estar severamente incapacitado no plano físico mas ter pouca ou nenhuma degeneração encefálica e, consequentemente, poderá apresentar apenas discretas alterações cognitivas. Por outro lado Bever e colaboradores (1995) concluíram que não existem diferenças significativas nos níveis de perturbação física avaliada com a Escala do Estado de Incapacidade de Kurtzke (Kurtzke Expanded Disability Status Scale, EDSS) entre os pacientes com maior e menor desempenho cognitivo.

Numa breve revisão histórica da literatura apuram-se algumas correlações clínicas significativas, sobre as consequências neuropsicológicas da EM:

- Heaton e colaboradores (1985) referenciaram que o desenvolvimento crónico-progressivo estava relacionado com um maior compromisso cognitivo, bem como com o domínio sensorial e motor. Também encontraram uma relação entre o grau de compromisso cognitivo e a duração da doença;
- Beatty, Goodkin, Hertsgaard e Monson (1990) observaram uma forte associação entre a duração da doença, o tipo de doença e o estado de incapacidade, notando que

uma duração mais prolongada da doença, uma maior incapacidade física e o desenvolvimento crónico-progressivo, eram indicadores de um desempenho mais pobre em todas as medidas cognitivas, excepto na memória remota;

- Feinstein, Youl e Ron (1992) verificaram que no conjunto total da sua amostra, a duração da doença e a incapacidade não se relacionavam com o compromisso cognitivo, sendo apenas os doentes com EM crónica progressiva a demonstrarem maior compromisso no desempenho cognitivo;

- Sandroni, Walker e Starr (1992) observaram que a fadiga na EM estava associada a tempos de reacção lentos nas tarefas mnésicas;

- Geisler e colaboradores (1996) avaliaram os efeitos da amantadina hidroclorídrica e da pemolina (utilizadas no tratamento da fadiga) no funcionamento cognitivo dos doentes com EM. Estes investigadores concluíram que nenhum destes medicamentos comprometia o desempenho cognitivo nos doentes, tal como no grupo placebo; do mesmo modo, Swash e colaboradores (1988) concluíram que o funcionamento cognitivo na EM é independente da fadiga.

- Pelosi, Geesken, Holly, Hayward e Blumhardt (1997) obtiveram os potenciais evocados auditivos e visuais durante o processo de memorização e reconhecimento dos dígitos, num paradigma de memória a curto-termo e encontrou que os pacientes com EM, quando comparados com o grupo de controlo de indivíduos saudáveis, apresentavam um atraso nas ondas negativas (N270/N290) e uma diminuição da amplitude das positivas maiores (P400/P560). O atraso nas ondas negativas foi interpretado como “um índice da lentificação do processamento entre a apresentação dos estímulos e a resposta motora selectiva”, enquanto a redução das amplitudes foi interpretada como “a manifestação da captação dos recursos atencionais em competição com aumento de dificuldade das tarefas ou a dessincronização da tomada de decisão e /ou a execução da resposta seleccionada”.

- Piras e colaboradores (2003) referem que o padrão de perturbação cognitiva encontrada no grupo de pacientes com EM poderá essencialmente ser um indicador de uma reduzida velocidade de processamento da informação, determinando lentificação intelectual, problemas atencionais, diminuição do raciocínio abstracto, resolução de problemas e disfunção mnésica.

- Nocentini e colaboradores (2006) encontraram associações significativas entre características clínicas e cognitivas, referindo que mesmo com as limitações impostas pela possível subestimação da prevalência e da severidade da disfunção cognitiva, os resultados parecem proporcionar a evidência adicional que a velocidade de processamento da informação deficitária, pode ser um marcador precoce importante de alterações cognitivas na EM.

- Rosti, Hämäläinen, Koivisto, Hokkanen, (2007) apuraram que o desempenho cognitivo dos pacientes com EM, com e sem alterações cognitivas, mantêm uma relativa coerência ao longo dos anos. Para estes autores, quando submetidos a um processo de avaliação longitudinal, os indivíduos do grupo de controlo e o grupo EM sem alterações tendem a desempenhar melhor a maioria das medidas neuropsicológicas na reavaliação, enquanto o grupo com EM e alterações cognitivas tende a deteriorar.

- Nieto-Barco, Sánchez López, Barroso Ribal, Olivares Pérez e Hernandez Pérez (2008) estudou as perturbações cognitivas numa fase precoce da EMsr e encontrou um perfil neuropsicológico que se caracteriza ao longo do percurso da doença, pela presença de uma lentificação generalizada e por alterações na sustentação da atenção em tarefas de média complexidade e nos processos visuoperceptivos e visuoespaciais. No que respeita às funções mnésicas, observaram-se dificuldades assimétricas, ou seja: na memória verbal surgem alterações nas fases iniciais de aquisição, enquanto na memória espacial aparecem afectadas tanto a aquisição como a reprodução a longo-termo.

- Prakash e colaboradores (2008) num trabalho de revisão abrangendo 57 estudos, olhando para as variáveis demográficas e clínicas, a idade e o género, consideraram que estas eram os moderadores das alterações cognitivas em todos os domínios, enquanto as perturbações neurológicas e a duração da doença, moderavam primariamente o desempenho nas tarefas de avaliação da memória e da aprendizagem. Globalmente, encontraram um declínio moderado no funcionamento cognitivo nos indivíduos com esclerose múltipla surtos-remissão (EMsr) comparado com os controlos, onde os maiores efeitos foram observados no plano da memória e da aprendizagem, embora também fossem evidentes prejuízos noutros domínios como o funcionamento motor e o humor.

Constata-se deste modo, que todos os pacientes com EM, de todos os subtipos revelam um padrão de alterações cognitivas em pelo menos algum dos domínios cognitivos. Este padrão disfuncional mesmo nos pacientes com síndrome clínica isolada, é semelhante aos de EM (Potagas *et al.*, 2008). Para estes pacientes com EM em fase inicial, o incremento dos níveis de activação no lobo pré-frontal dorso-lateral direito, está associado a uma evolução no desempenho da funcionalidade cognitiva com relevância fundamental na actividade nervosa complexa como a memória de trabalho e a velocidade de processamento da informação (Audoin *et al.*, 2006 Rolania, Olmos e Urdiain, 2006).

Recapitulando, tendo em conta que nem todos os casos com EM apresentam deterioração neuropsicológica e que a literatura não chega a acordo com respeito à sua incidência, apresentando taxas que variam entre 0% e 90%, tem sido estudada a relação desta afecção com distintas variáveis clínicas e demográficas, constatando-se em diversas investigações que as alterações cognitivas acompanham praticamente todo o curso da doença e estão mais relacionadas com a localização das lesões, afectando predominantemente a velocidade de processamento da informação, a memória, as capacidades visuo-espaciais, a aprendizagem e a solução de problemas. No que se refere às variáveis demográficas e clínicas, em alguns estudos foi apreciada a sua relação com a idade e o género, tendo-se obtido resultados genéricos em todos os domínios cognitivos, mas que necessitam de um maior aprofundamento para que possa ser clarificada a influência destas variáveis. Do mesmo modo apura-se que os medicamentos usados no tratamento da doença não parecem influenciar significativamente o desempenho cognitivo e que este mantém uma relativa coerência ao longo dos anos, dependendo o seu agravamento da severidade inicial da afecção.

Em síntese, relativamente à deterioração neuropsicológica, os investigadores têm ao longo das últimas décadas desenvolvido os seus trabalhos no sentido de avaliar e estabelecer parâmetros que possam explicar e distinguir os diferentes graus de afecção funcional que caracterizam a EM. Todavia, não tem imperado o consenso e as contradições vão desde uns autores que nos anos oitenta defendiam uma correlação clara entre o grau de compromisso cognitivo e a duração da doença e outros, actualmente com mais recursos de imagiologia, que o relacionam exclusivamente com a localização das lesões, parecendo que os critérios de diagnóstico estão mais dependentes

da evolução tecnológica do que da própria clínica. Também, no decurso da década anterior, era comum a discordância entre a crença de que a incapacidade física se relacionava fortemente com as dificuldades cognitivas, chegando mesmo a ser considerada por alguns autores como predictora da deterioração neuropsicológica, e a convicção de que o compromisso cognitivo não dependia nem da duração da doença nem da incapacidade física a ela inerente. Actualmente, os autores parecem estar de acordo quanto a uma maior preocupação em estabelecer um perfil de afecção neuropsicológica, pelo que têm vindo a incrementar os estudos longitudinais, procurando relacionar todas as variáveis onde se incluem as sócio-demográficas e a influência da terapêutica instituída, o que certamente irá contribuir decisivamente para uma maior eficácia no diagnóstico e tratamento destes doentes.

## **2.2. Perfil Neuropsicológico**

Do ponto de vista do diagnóstico neuropsicológico, a partir dos estudos desenvolvidos neste domínio, podemos agora com alguma segurança distinguir um conjunto de sinais e sintomas inerentes à EM que se traduzem num padrão de compromisso cognitivo característico dos sistemas frontal e sub-cortical. Esta semiologia enquadra um conjunto de funções cognitivas, referenciadas pela generalidade dos autores, como sendo aquelas que se encontram mais perturbadas na avaliação neuropsicológica dos pacientes com EM pelo que, com o objectivo de compreender melhor as características da afecção neuropsicológica nesta população específica, passamos a descrevê-las separadamente.

### **2.2.1. Inteligência geral**

Ao abordar os aspectos gerais da inteligência deparamo-nos com uma multiplicidade de definições que qualificam vários tipos, desde a aptidão mental geral ao funcionamento cognitivo, passando pela identificação e etiquetagem de aptidões responsáveis pelos comportamentos passíveis de medição pelos testes mentais. Porém, a maioria dos estudos referenciados na literatura sobre o rendimento intelectual na EM, centra-se no conceito de inteligência geral que, segundo Spearman (citado por Doron e

Parot, 2001), se constitui por um “*esquema bifactorial onde as notas obtidas em qualquer teste mental são função de uma aptidão geral, chamada G, e de uma aptidão específica da tarefa considerada*”.

Relativamente ao desempenho dos pacientes com EM, não existem evidências estatisticamente significativas de que as capacidades intelectuais estejam de facto comprometidas contudo, a realização de provas estandardizadas de avaliação do rendimento intelectual com a Escala de Inteligência de Wechesler para Adultos-Revista (WAIS-R) evidenciam um valor para o Quociente Intelectual (QI) Total aparentemente inferior ao esperado (Barroso *et al.*, 2000).

Numa avaliação mais pormenorizada destes doentes, constata-se uma grande diferença no rendimento expresso pelo QI verbal e pelo QI de execução, apresentando este último um valor de 7 a 14 pontos inferior ao do quociente verbal, o que, em primeira análise, pode indiciar uma perturbação das capacidades visuo-espaciais (Beaumont *et al.*, 1999). Todavia, há que contar na análise compreensiva das diferenças entre estas pontuações que o sucesso nestes sub-testes depende do controle motor fino, da coordenação e processamento rápido da informação e, uma vez que os testes de realização são aferidos por tempos, os pacientes com EM podem falhar devido à pressão do tempo limite para a resposta e não em consequência de um erro na conceptualização da solução para o problema.

Esta discrepância dos valores de QI anteriormente referidos podem ainda estar condicionadas por factores secundários ao processamento intelectual, uma vez que se comprovou que as diferenças, em relação ao grupo de controlo, manifestam-se tanto no que diz respeito ao QI verbal como ao de execução. Não obstante, relativamente ao QI verbal, alguns estudos realizados em amostras de pacientes com baixo nível intelectual, não encontraram diferenças a favor do grupo de controlo (Barroso *et al.*, 2000).

No estudo de Piras e colaboradores (2003) assinalou-se a presença de deterioração mental (Índice de Deterioração Mental – WAIS) em 50% dos pacientes com EM na linha de base. Na reavaliação este número passou para 58,4%, porém, apesar de um forte incremento no tamanho e número de lesões detectadas na reavaliação por RMN, estes pacientes parecem não apresentar uma correlação evidente entre o grau de agravamento das lesões e a diminuição das capacidades cognitivas no decurso da doença.

Num estudo de revisão realizado por Winkelmann, Engel, Apel e Zettl, (2007), considera-se que a demência devido à EM é rara, atingindo apenas 3.7% dos pacientes. Os estudos longitudinais mostram somente um declínio intelectual discreto durante o curso da doença, com a capacidade intelectual dos pacientes com EM a revelar-se ligeiramente diminuída comparada com os controlos saudáveis e o nível pré-mórbido da inteligência. Conclui-se finalmente que um grau de instrução pré-mórbido mais elevado protege do declínio intelectual.

Em resumo, os pacientes com EM não apresentam perturbações muito significativas no seu rendimento intelectual geral apesar de frequentemente ser registada uma ligeira diminuição, sendo que, o aumento das lesões desmielinizantes não se traduzem com o mesmo grau de severidade no plano cognitivo e, por norma, esta doença não determina um quadro demencial.

### **2.2.2. Atenção**

Estudos de referência reforçam o conceito de que a atenção não é uma função mental unitária mas antes que se trata de uma variedade de processos cognitivos, tais como a capacidade para atender a estímulos relevantes e para ignorar os distractivos (atenção focalizada) ou a capacidade para distribuir os recursos mentais limitados para diferentes informações (atenção dividida) (Kahneman, 1973; Lezak, Howienson e Loring, 2004).

No que respeita à pesquisa que tem vindo a ser desenvolvida na EM, apesar de correntemente não ser muito direccionada à atenção, têm sido referidos défices na avaliação quantitativa desta função específica nos doentes. Embora sem considerar, em regra, a distinção entre as suas diferentes componentes, os trabalhos de revisão da literatura dos últimos 20 anos, têm permitido confirmar a existência de doentes com um compromisso significativo nas medidas de atenção verbal e visual. Do mesmo modo, estes trabalhos destacam resultados significativamente inferiores nos grupos de pacientes com EM, particularmente quando se utilizam provas escritas nos testes de atenção como no Teste de Substituição de Símbolos e Dígitos (SDTM) (Barroso *et al.*,

2000). Todavia, resta determinar o grau de dificuldade no controle motor que interfere na execução das provas.

Neste âmbito, Kujala, Portin, Revonsuo e Ruutiainen (1995) com o objectivo de examinar a função da atenção em doentes com EM, produziram um estudo comparativo em que avaliaram a lentidão de processamento da informação associada a esta patologia e a sua relação com a deterioração cognitiva avaliada mediante os subtestes da WAIS-R de Semelhanças, Dígitos, Substituição e Cubos, e o Mini-Mental de Folstein (MMSE). A avaliação das três fases de processamento da informação – processamento automático, controlado, e programação motora – foi realizada por meio de testes computadorizados, nomeadamente o Teste de Vigilância Visual (construído pelos próprios autores e desenhado para medir especificamente a atenção sustentada), onde são apresentadas letras diferentes (5x5mm) num ecrã durante 500 ms e o sujeito deve responder sempre que vir as letras-alvo (Y e o L). A prova dura 15 minutos e são apresentadas 600 letras, tendo os resultados indicado que os pacientes com deterioração cognitiva ligeira são mais lentos do que os indivíduos cujas capacidades se encontram preservadas em todas as fases de processamento da informação. Estes resultados levaram os autores a concluir que nos pacientes com EM a lentidão no processamento de informação e na resposta motora se encontra associada à deterioração cognitiva relacionada com a própria EM.

Num outro contexto, Beatty, Paul, Blanco, Hames e Wilbanks (1995) realizaram um estudo com pacientes EM e indivíduos controlos, aplicando a sub-prova de Algarismos (Dígitos do WAIS-R) e uma bateria de outras provas neuropsicológicas de resolução de problemas (WCST, SDTM), abstracção (*Schibley Institute of Living Scale* – 40 itens de escolha múltipla que avalia o vocabulário, mais 20 itens de completamento de abstracção verbal), memória de curto-termo (STM - *Brown Peterson Short Term Memory*), memória de longo-termo (SRT) e fluência verbal (FAS, e por categorias - animais, frutas e partes do corpo). Apesar dos resultados dos pacientes com EM se encontrarem dentro dos valores médios de realização esperados, quando comparados com o grupo de controlo apresentaram uma realização inferior, tanto nos Algarismos como em todos os outros testes neuropsicológicos. Apesar da diminuição nos resultados dos pacientes com EM na prova de Algarismos ser idêntica nas realizações em ordem directa e inversa, o padrão de correlação com os testes neuropsicológicos na realização



directa e inversa nos Algarismos foram significativamente diferentes. Lezak e colaboradores (2004) referem que uma realização bem sucedida nos Algarismos em ordem inversa requer uma performance simultânea de duas operações mentais diferentes, a recordação e a sequenciação inversa. Ou seja, a prova de Algarismos ordem inversa é um teste elementar de atenção dividida e memória de trabalho. Assim sendo, os autores concluem que estes resultados podem ser explicados postulando que os pacientes com EM sofrem de uma dificuldade ligeira mas generalizada na manutenção da concentração, apresentando uma alteração significativa nos sistemas de regulação associados aos recursos da atenção limitada quando na presença de inúmeros estímulos, inputs ou tarefas. Estas conclusões vêm ao encontro de estudos anteriores que mostram que os défices nos Algarismos podem por vezes ser observados no início da doença em pacientes com EM ligeira (Lyon-Caen *et al.*, 1986), podendo por outro lado estar ausentes em pacientes que já apresentam uma grande incapacidade (Rao, Hammeke, McQuillen, Khatri e Lloyd, 1984).

Posteriormente, num trabalho realizado por Paul Beatty, Schneider, Blanco e Hames (1998), foi diferenciada a atenção em termos de processamento automático e processamento controlado.

Tendo como base os dados das provas neuropsicológicas concluiu-se que o processamento automático, avaliado com o Teste de Mudança de Atenção Global-Local (*Global-Local Attention Shift*) adaptado de Robertson, Egly, Lamb e Kerth (1993) em que os sujeitos devem detectar estímulos grandes e globais ou mais pequenos e locais que formam um estímulo global, encontra-se relativamente intacto. Neste teste, os estímulos alvo são as letras G e H e os distractores são as letras E e A. Pelo contrário, o processamento controlado, avaliado com o Subteste de Dígitos da WAIS-R e os Cubos de Corsi (Visual Span) da WMS-R, mostra-se significativamente diminuído em pacientes com EM, especialmente se as tarefas necessitarem de mais recursos atencionais e se incluírem um forte componente de velocidade. Confirma-se, deste modo, que as alterações da atenção em sujeitos com EM estão de alguma forma relacionadas com um processamento central lento (Balsimelli, Mendes, Bertolucci e Tilbery, 2007). As dificuldades que têm na tarefa de Stroop também estão relacionadas com a velocidade de processamento da informação (Denney e Linch, 2009).

A partir destes dados, outra linha de investigação da atenção na EM foi

desenvolvida por Nebel e colaboradores (2007), na qual se investigaram através da RMNf dois grupos de pacientes que apresentavam perfis claramente distintos em termos de atenção: um era constituído por pacientes com alterações manifestas nas provas neuropsicológicas da atenção focalizada e dividida (EM+D), e o outro, por pacientes sem défices de atenção (EM-D). Pretendeu-se averiguar as seguintes hipóteses:

- Hipótese 1: Pacientes com EM+D deverão mostrar uma reduzida activação das estruturas cerebrais relevantes para as capacidades mentais de atenção;
- Hipótese 2: Pacientes com EM-D deverão mostrar um aumento da activação das estruturas que suportam a execução da atenção.

Os resultados foram ao encontro do esperado, *i.e.*, os pacientes que apresentaram tempos de reacção (TR) mais longos nas provas de atenção focalizada e dividida (RMNf – paradigma – tarefas visuais, TAP- *test battery for attentional performance*, GoNoGo – atenção focalizada,) eram os com EM+D, estando não só prejudicados em termos de velocidade da resposta como também na própria qualidade (em provas de atenção dividida deixaram escapar alguns eventos relevantes). Nos pacientes com EM-D, os resultados dos testes de atenção não se diferenciaram dos dos sujeitos de controlo. A qualidade e velocidade da resposta (resultados comportamentais das tarefas experimentais) mostraram conformidade com a classificação dos pacientes.

Segundo estes autores, se tivermos em conta as estruturas cerebrais que têm sido associadas com a selectividade da atenção (córtex préfrontal dorsolateral e ventrolateral, giro cingulado anterior e áreas do córtex parietal superior e inferior), este estudo desenvolvido por Nebel (2007) aponta para que os pacientes com EM+D mostrem uma tendência para a diminuição da actividade destas estruturas, enquanto os pacientes com um desempenho normal demonstram um aumento da actividade de forma a compensar as primeiras disrupções provocadas pelas lesões em alguns dos componentes desta rede neuronal. Estes pacientes com EM+D mostraram estar severamente afectados mas, em comparação com o grupo normal, não revelaram aumento da actividade cerebral, dir-se-á que usam apenas menos estruturas que, assumidamente, suportam a atenção focalizada e dividida, estando afectadas tanto as áreas pré-frontais como as parietais. Nebel e colaboradores (2007) concluíram que os resultados obtidos no seu estudo indicavam que o prejuízo na manutenção do controlo da atenção sobre um foco específico acompanhava também a atenção dividida. Esta condição da atenção, quando estudada

com RMNf, era igualmente caracterizada por uma marcada redução da activação parietal bilateral nos pacientes EM+D quando comparados com o grupo de controlo.

Como já havia sido confirmado por outros estudos de RMNf com amostras de populações normais, o lobo parietal inferior é identicamente crucial para os processos de controlo atencional, tal como para as mudanças de foco atencional e processos de memória de trabalho (Hopfinger, Büchel, Holmes e Friston, 2000) tendo sido também repetidamente demonstrado que o córtex pré-frontal comunica com as áreas parietais (D'Esposito *et al.*, 1998; Hopfinger *et al.*, 2000). Assim sendo, podemos inferir que, em pacientes com EM e dificuldades atencionais, a diminuição da actividade parietal inferior que assumidamente apresentam, reflecte a diminuição da capacidade para distribuir adequadamente os recursos atencionais em função de duas fontes de estimulação.

Finalmente, saliente-se um aspecto importante que restringe a avaliação tradicional da atenção nos pacientes com EM e que está relacionado com as provas que implicam normalmente um componente grafo-motor o que, tendo em conta a especificidade e as limitações motoras típicas da doença, condiciona fortemente a sua aplicação. Para prevenir a provável interferência da referida diminuição das capacidades motoras, a avaliação das dificuldades atencionais na EM é geralmente reportada em termos de resultados de provas específicas que não exigem actividade motora, como o PASAT, e, neste caso, somente num único aspecto da atenção, a atenção sustentada. O compromisso no desempenho do PASAT em doentes com EM, sugere a existência de um défice da capacidade atencional em provas com alguma complexidade (Audain *et al.*, 2003; Mainero, Caramia *et al.*, 2004; Nebel *et al.*, 2007; Rao, 1995; Rao *et al.*, 1991; Staffen *et al.*, 2002).

Concluindo, do ponto de vista prático, devido à enorme complexidade desta função e à grande quantidade de factores inerentes à EM que podem interferir na sua avaliação, a generalidade dos clínicos referem-se ao compromisso da atenção nesta doença como um dado preliminar à avaliação neuropsicológica e que, apesar de uma grande consonância quanto ao compromisso generalizado desta função, como se disse, não é comum os investigadores debruçarem-se profundamente na análise das suas causas e remetem a importância do seu estudo para a compreensão do desempenho global dos pacientes.

### 2.2.3. Memória

A memória, como entidade integrante do conjunto da vida psíquica e biográfica dos indivíduos exerce uma influência significativa sobre todos os aspectos vivenciais mas também por eles é influenciada. Neste contexto, a memória apresenta-se como uma das funções nervosas complexas mais consistentemente comprometida nos pacientes com EM (Archibald e Fisk, 2000; Archiron *et al*, 2005; Barroso *et al.*, 2000; Beatty *et al.*, 2003; Demaree, DeLuca, Gaudino e Diamond, 1999; Mainero, Caramia *et al.*, 2004; Nebel *et al.*, 2007; Pelosi *et al.*, 1997; Schulz, Kopp, Kunkel e Faiss, 2006; Van der Burg, Van Zomeren, Minderhoud, Prange e Meijer, 1987).

Esta função cognitiva surge como um processo activo, no qual as informações recebidas do mundo exterior utilizam, reforçam e modificam um conjunto de células cerebrais previamente organizado, constituindo-se em constelações neuronais através de mecanismos sinápticos electroquímicos. Estes mecanismos, primeiramente contribuem para a memória imediata, estimulando, inibindo ou reflectindo impulsos nervosos que, posteriormente, através de sínteses de proteínas e trocas morfológicas, poderão transformar esta informação inicialmente eléctrica e passageira, em perdurável a médio e longo termo (Steffener, Brickman, Rakitin, Gazes e Stern, 2009). Deste modo, a memória traduz-se num processo que compreende várias etapas desde a entrada de informação no próprio organismo, registo e manutenção da informação e por último, saída de informação ou desencadeamento da conduta que se relacione de forma consistente com a inicialmente recebida (Eichenbaum, Schoenbaum, Young e Bunsey, 1996).

Sendo caracterizada por um complexo sistema funcional, a memória desdobra-se no tempo numa série de escalões sucessivos e encontra-se organizada em diferentes níveis. Este carácter complexo e sistémico, presente nos mecanismos fundamentais desta função cognitiva, é inerente ao processo de registo (ou recordação) e ao da reprodução (ou evocação dos engramas impressos) da informação. Assim, o registo e codificação da informação compreende mecanismos activos que organizam o material para ser registado e reorganizam-no para ser reproduzido. O processo de recordação que, nas primeiras etapas é o prolongamento directo do processo de percepção, começa com a diferenciação de um conjunto de características do material impresso, parte das quais possui um carácter elementar sensorial, e uma outra parte um carácter mais complexo (Baddeley, 1986).

Na EM as alterações da memória são evidentes em 40% a 60% dos casos (Archibald e Fisk, 2000; Achiron *et al.*, 2005; Barroso *et al.*, 2000; Beatty *et al.*, 2003; Chiaravalloti e DeLuca, 2008; Demaree *et al.*, 1999; Introzzi e Urquijo, 2006; Mainero, Caramia *et al.*, 2004; Nebel *et al.*, 2007; Patti, 2009; Pelosi *et al.*, 1997; Schulz *et al.*, 2006; Van der Burg *et al.*, 1987), originando perturbações passíveis de serem avaliadas pelo método clínico e que têm vindo a ser referidas por vários autores, agrupadas em diversos tipos de patologia segundo o processo mnésico investigado.

Numa revisão recente da literatura sobre a neuropsicologia da EM, Calabrese (2006) sistematiza os dados relativos às alterações mnésicas, dividindo-os em três grandes grupos: Memória a curto-termo; Memória a longo-termo e Memória de trabalho. Mesmo assumindo, que devido ao carácter sistémico da memória qualquer compartimentação é sempre artificial, os autores, em regra, classificam-na nestas três entidades, mas identificando o plano sensório-sensorial a que cada uma se refere, ou seja: Memória auditivo-verbal, memória visuo-espacial e memória de trabalho, verbal e visual.

Os estudos com amostras controladas permitem o conhecimento mais preciso do funcionamento mnésico dos pacientes com EM e têm vindo a referenciar uma diminuição funcional em vários tipos de tarefas que se incluem num conjunto normalizado de provas, designadamente, na Escala de Memória de Weschler (EMW) (direccionada para a Memória Visual e Memória Verbal-Lógica), no Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT), no Teste de Aprendizagem Verbal de California (CVLT), Prova de Memória Espacial (7 / 24) e no Teste de Memória Selectiva de Buschke (SRT).

Os resultados obtidos nestas provas neuropsicológicas permitiram a continuação da pesquisa sobre a memória. Deste modo, os primeiros trabalhos relativos à natureza dos défices mnésicos nos pacientes com EM, mostraram que estes surgem inicialmente pela dificuldade em encontrar a informação no armazenamento a longo-termo. Este dado foi demonstrado pela inconsistência entre o rendimento obtido na evocação da informação previamente armazenada na memória secundária, e os resultados no desempenho normal na avaliação do reconhecimento, e na evocação imediata de pequenas “quantidades” de informação (Rao, Leo, Haughton e St Aubin-Faubert, 1989).

Efectivamente, os trabalhos revistos não detectam diferenças na **memória verbal** a curto prazo (dígitos em ordem directa) entre pacientes e controles e levantam a hipótese de que, possivelmente, outros aspectos mnésicos como o conhecimento semântico, o armazenamento e codificação da informação na memória secundária, aprendizagem implícita e a memória de reconhecimento poderão permanecer inalteráveis (Armstrong *et al.*, 1996; Coodlidge, Merwin, Nathan e Schmidt, 1996).

Todavia, DeLuca, Chelune, Tulskey, Lengenfelder e Chiaravalloti (2004) concluíram por sua vez que o compromisso da memória verbal na EM é uma consequência de uma aquisição inadequada. Nas lesões das estruturas frontais e temporais, o compromisso mnésico resulta na dificuldade em codificar e representar novo material. Por isto não ter sido observado em condições de não-interferência, para estes autores, a aquisição sob condições de interferência resulta em défices mnésicos significativos.

Na memória verbal lógica os resultados foram também consistentes quanto à presença de alterações (Barroso *et al.*, 2000; Gioia *et al.*, 2007), mas a natureza destas perturbações mantém-se controversa: ainda que pareça existir acordo quanto à conservação dos mecanismos de consolidação, continua sempre objecto de debate se o défice se deve a uma deficiente aquisição ou se pelo contrario, este se centra no processo de recuperação da informação.

O declínio constante na memória verbal dos pacientes com EM parece estar relacionado, desde o início da doença, com a desmielinização hipocampal, frequente e extensa na EM, bem como com a localização anatómica, tamanho e actividade inflamatória que é variável nos diferentes tipos de lesão (Duque *et al.*, 2008; Geurts *et al.*, 2007). A corroborar este facto, demonstrou-se existir uma associação entre a maior carga da doença e o incremento do recrutamento neuronal durante a memória episódica (Bobholz *et al.*, 2006).

No que respeita à **memória visuo-espacial** os estudos de revisão mostram resultados francamente contraditórios, tendo-se apurado rendimentos inferiores em algumas amostras de pacientes, enquanto noutras não se reflectem diferenças significativas (Barroso *et al.*, 2000). Porém, para Chiaravalloti e DeLuca (2008) a memória visual tanto a curto (51,9% dos pacientes com EM demonstram alterações)

como a longo- termo (54,3%) são, a par da velocidade de processamento da informação, as funções mais prejudicadas na EM. Do mesmo modo, Prakash e colaboradores (2008) confirmam estes dados e salientam, que nos pacientes com EMsr o défice mnésico visuo-espacial ocorre, tanto a curto como a longo-termo e também no reconhecimento visual, avaliado com a versão modificada da Tarefa de Eriksen Flanker, Tarefa Neurocognitiva e parâmetros para RMNf – em que os participantes deveriam responder numa base de quatro-teclas no sentido da seta central.

Num trabalho de Jönsson e colaboradores (2006), centrado na reavaliação quatro anos após o diagnóstico de EM, encontrou-se uma percentagem significativa de pacientes com défice cognitivo em vários domínios, onde se destaca a Organização Visual (Figura Complexa de Rey - cópia) com 34,7% dos indivíduos apresentando um desvio padrão >1,5, abaixo da média, e com 17,9% dos indivíduos mostrando uma deterioração da Memória Visuo-espacial (7/24 Prova de Memória Espacial; Figura Complexa de Rey - reprodução).

Recentemente, Gaines, Gavett, Lynch, Bakshi e Benedict (2008), num estudo com a aplicação do Teste Breve de Memória Espacial-Revisto (BVMt-R, Benedict, 2005), apuraram uma consistência significativa com os resultados das investigações anteriores, tendo os pacientes com EM mostrado um menor desempenho em todos os aspectos da prova, tanto na aprendizagem visuo-espacial como na reprodução a longo-termo. Os pacientes com EM executaram a prova com muito mais erros do que os controlos, o que vem corroborar a ideia de que uma deficiente codificação no processamento executivo desta função, pode estar a contribuir para as dificuldades na reprodução a longo-termo.

De acordo com o modelo de Baddley (1986) acerca da memória de trabalho, o sistema verbal tem um armazenamento passivo de duração limitada referido a um laço fonológico, enquanto o visual é predominantemente activo e sistémico com a aprendizagem. Ao estudarem este paradigma, Rao, Reingold, Ron, Lyon-Caen e Comi (1993) também verificaram que o compromisso mnésico evidente na EM, envolve não só a evocação a longo-termo (memória secundária) mas também, possivelmente, a memória a curto termo, de trabalho, (memória primária) e esta ideia foi apoiada pela investigação de Ruchkin e colaboradores (1994) que encontraram, nos doentes com EM, um compromisso no desempenho de tarefas verbais relacionadas com a memória que

consistiam em reter, em diferentes ensaios, tanto material fonológico como visuo-espacial na memória de trabalho (*Working Memory Experiment Stimuli*).

Segundo Audoin e colaboradores (2006), os distúrbios da conectividade que ocorrem dentro da rede de memória de trabalho no estado inicial da EM parecem estar relacionados com a extensão do dano estrutural da substância branca. Os pacientes podem compensar parcialmente as perturbações da conectividade através de um grande controlo cognitivo. Tal mecanismo compensatório pode limitar o impacto funcional dos danos da substância branca no controlo do processamento de informação mais exigente.

Os investigadores sustentam actualmente que, com baixa carga de memória de trabalho os indivíduos com EM apresentam um nível de desempenho equivalente aos indivíduos saudáveis embora necessitem de mais tempo para realizar a prova. De outro modo, com alta carga de memória de trabalho, apenas cerca de 70% dos participantes com EM desempenham cognitivamente como os saudáveis e continuam a necessitar de mais tempo na realização das provas (Lengenfelder *et al.*, 2006).

Numa outra linha de investigação relacionada com a **memória prospectiva**, segundo Rendell, Jensen e Henry (2007), os indivíduos com EM podem igualmente experimentar dificuldades gerais. Os resultados indicam que, independentemente da exigência específica das tarefas de memória prospectiva, que neste estudo consistiu num jogo de tabuleiro onde os participantes utilizam um dado e onde cada circuito representa um dia e cada dia representa 10 tarefas de memória prospectiva, sendo que, à medida que vão jogando é necessário que tomem decisões acerca de actividades da vida diária e que se lembrem de algumas actividades do dia-a-dia (*Virtual Week*), o desempenho dos participantes EM mostra-se significativamente mais perturbado do que o dos controlos. Estes dados apontam para o facto de os défices nos pacientes EM não poderem ser atribuídos a problemas relacionados com a memória retrospectiva pois estes pacientes não diferem significativamente dos indivíduos controlos nas medidas de memória a curto e longo termo (Rao *et al.*, 1993). Por outro lado, também foram observadas alterações significativas nas tarefas de memória prospectiva que impunham apenas uma exigência mínima de memória retrospectiva (Rendell *et al.*, 2007).

De uma maneira geral, os estudos sobre a EM apontam para o facto de os distúrbios mnésicos seguirem uma progressão distinta, conforme o tipo de EM e o seu



grau de afecção: os doentes com EM crónico-progressiva têm um desempenho mais baixo nas provas de memória do que os com EM surtos-remissão e os pacientes com EMsp (secundariamente-progressiva) mostram maiores dificuldades e um padrão disfuncional mais dominante do que os pacientes com EMsr (surtos-remissão) (Achiron *et al.*, 2005; Archibald e Fisk, 2000; Barroso *et al.*, 2000; Beatty, 2003; Demaree *et al.*, 1999; Mainero, Inghilleri *et al.*, 2004; Nebel *et al.*, 2007; Pelosi *et al.*, 1997; Schulz *et al.*, 2006; Van der Burg *et al.*, 1987). A memória a longo termo é a medida mais afectada e a mais discriminativa do desempenho entre EMsr e EMsp. Os pacientes EMsr têm um desempenho apenas com alterações ligeiras enquanto os pacientes EMsp mostram perturbações moderadas a severas nos testes da Bateria de Memória de *Signoret* (Drake, Carrá, Allegri e Luetic, 2006) sendo estes pacientes aqueles que revelaram sempre um maior grau de atrofia cerebral.

Podemos assim concluir que, independentemente dos outros parâmetros de actividade patológica, a forte correlação entre o volume lesional e a activação cerebral durante a evocação e a menor correlação na retenção (Defer, Daniel e Marié, 2006; Coolidge, Merwin, Nathan e Schmidt, 1996), sugerem que o processo de recordação é afectado pela patologia cerebral da EM e que a duração da doença, acarretando maior carga lesional (Lin, Tench, Morgan e Constantinescu, 2008), é mais importante do que o curso da doença no conto final do prejuízo mnésico.

Resumindo, a memória é uma função complexa que na maioria dos pacientes com EM está significativamente comprometida. Envolve várias dimensões do processo mnésico, parecendo todavia que o compromisso é maior nas tarefas verbais do que nas espaciais, e é sensível à carga lesional da substância branca.

#### **2.2.4. Funções executivas**

As funções executivas compreendem um conceito neuropsicológico que se aplica às actividades cognitivas responsáveis pelo planeamento e execução de tarefas. Estas incluem o raciocínio, a lógica, a estratégia, a tomada de decisões e a resolução de problemas. Todos esses processos cognitivos são produzidos diariamente, face ao conjunto de problemas - dos mais simples aos de maior complexidade – que ocorrem na

vida de um ser humano. Assim, independente do grau de complexidade do problema, o sujeito necessita de estar apto para analisar a situação (problema), organizar as estratégias (condutas), e antever as consequências de sua acção (decisão) (Botez, 1996). Para analisar e resolver um determinado problema, o sujeito tem de utilizar as funções cognitivas de um modo sistemático: atenção, percepção, memória e execução. A organização do cérebro nestes sistemas de funções e a polivalência das estruturas corticais permite compreender fenómenos consequentes a lesões focais do cérebro ou à ablação de sectores limitados (Lezak *et al.*, 2004).

As funções executivas estão entre as capacidades humanas mais vulneráveis e podem encontrar-se prejudicadas numa variedade de doenças neurológicas, que incluem as doenças desmielinizantes como a EM. Devido às lesões da substância branca, as conexões entre os lobos frontais e as estruturas subcorticais encontram-se disruptas, comprometendo a funcionalidade do córtex pré-frontal dorsolateral, que é responsável pela organização das respostas adequadas às contingências do ambiente, pela recuperação evocativa de eventos passados, pelo planeamento de acções em sequência temporal e pelo implementar de acções de forma a alcançar determinado objectivo. Esta área cerebral também é responsável, pela monitorização dos resultados dessas acções de modo a determinar o sucesso da intervenção, ajustando ou parando a actividade dependendo dos resultados, e os circuitos subcorticais que incorporam *inputs* complexos do SNC, de forma a modular a expressão das cognições e emoções através de comportamentos e movimentos (Miller e Cummings, 2007).

Segundo Rao e colaboradores (1991), em pacientes com EM as dificuldades em encontrar estratégias para a resolução de problemas resultam mais do compromisso da formação de conceitos do que da perseveração, o que nos permite inferir uma maior dependência das áreas que processam a organização e o planeamento, e uma menor dependência das que processam o controlo dos procedimentos e das acções. Cada um destes procedimentos é um processo executivo e pacientes com disfunção executiva podem manifestar diversos fenómenos clínicos, como a inflexibilidade cognitiva, que observamos frequentemente na EM quando é aplicado o Teste de Classificação de Cartas de Wisconsin (WCST). Os doentes com EM crónico-progressiva têm predominantemente um pior desempenho nesta prova do que os doentes com EM surtos-remissão (Miller e Cummings, 2007).

Num estudo recente desenvolvido por Roca e colaboradores (2008), não se observaram diferenças significativas nos testes executivos clássicos, como o WCST, o Teste do Traço, o subteste de Código da WAIS e o Teste de Dígitos da WMS, entre pacientes com EM recente (duração da doença <3 anos) e o grupo de controlo. Pelo contrário, foram encontradas diferenças nos testes executivos específicos, como o Teste de Jogo de Tomada de Decisão de IOWA (IGT), o Teste de Interação, Controlo, Planeamento e Organização social (*Multiple Errands Test – Hospital version* (MET), Knight, Alderman e Burgess, 2002) e o Teste de Tarefas de Planeamento e Organização (*Hotel Task*, Manly *et al.*, 2002), assim como, na prova de Velocidade de Processamento da informação (PASAT), o que leva a concluir que os défices executivos podem ser mais bem avaliados se se usar uma bateria de testes mais específicos.

No mesmo sentido, os dados que indicam ser a redução da velocidade de processamento da informação (e não da memória de trabalho) a primeira alteração subjacente aos baixos resultados no PASAT (e provavelmente outros défices cognitivos) que caracteriza a EM, sugerem que os testes que capitalizem o papel da velocidade de processamento da informação, terão uma relevância especial na avaliação desta população clínica (Forn, Belenguer, Parcet-Ibars e Avila, 2008).

A análise correlacional mostrou também uma forte correspondência entre as medidas de desempenho no PASAT e outra das provas da funcionalidade executiva como as Tarefas “*N-back*”, que permitem avaliar o nível de resposta executiva e a memória de trabalho verbal. A análise principal aponta para uma característica comum do PASAT, do “*N-back*” e outras medidas neuropsicológicas específicas, ou seja a velocidade de processamento. Se bem que o PASAT e o “*N-back*” mostraram possuir uma significativa co-variância, a prova de “*N-back*” fornece um componente específico da tarefa que é a medida do tempo de reacção (TR), como um índice adicional da velocidade de processamento e da dificuldade de tarefa. Comparado com os controlos, pacientes com EM obtêm geralmente um desempenho mais pobre no PASAT e nas tarefas do “*N-back*”. Porém, os pacientes com EM revelam TRs mais lentos no “*N-back*” do que os controlos e mostram um retardamento em função de uma maior exigência na memória de trabalho (Parmenter, Shucard, Benedict e Shucard, 2006).

A activação cerebral observada na RMNf durante o PASAT foi notada de forma consistente nas regiões frontais e parietais. Após 6 meses de intervalo o desempenho do

PASAT e a actividade na RMNf permaneceu estável. O estudo sugere que a RMNf durante a realização do PASAT pode ser usada como medida de avaliação do declínio cognitivo em populações clínicas, desde que o efeito da aprendizagem da prova seja eliminado (Cardinal, Wilson, Giesser, Drain e Sicotte, 2008).

Num estudo direccionado precisamente para a investigação sobre lentificação cognitiva na EM, Lazeron, DeSonneville, Scheltens, Polman e Barkhof (2006) demonstraram, através da aplicação da Bateria de Tarefas Neuropsicológicas de Amesterdão (ANT) (tarefas de processamento de informação, construídas para avaliar os processos elementares que são a base de aptidões cognitivas mais complexas), em correlação com a RMN na avaliação da carga lesional e do volume cerebral, que a redução na velocidade de processamento e na estabilidade da resposta, e a diminuição na exactidão e na estabilidade psicomotora, associam-se claramente com um menor volume do cérebro e com as cargas mais elevadas de lesão, particularmente em áreas frontais e occipitais dos pacientes EM. Foi encontrada uma correlação com a redução do volume cerebral para todos os domínios cognitivos excepto para o processamento visuo-espacial (Lazeron *et al.*, 2006).

Nos pacientes com EM a exactidão no processamento não está comprometida, a não ser que estejam envolvidas questões muito exigentes de memória de trabalho. Problemas do funcionamento neurocognitivo são modulados principalmente pela velocidade e estabilidade da velocidade de processamento (Lazeron *et al.*, 2006). Conclui-se portanto, que perturbações neste domínio estão fortemente associadas com a perda do volume cerebral, confirmando que essa patologia na EM é neuropsicologicamente mais importante do que as lesões focais.

Estudos recentes que pretendem avaliar competências cognitivas em pacientes com EM, em relação a controlos saudáveis, comprometem significativamente a EM nas provas Aritmética da WAIS, no PASAT, na evocação de palavras na prova de Fluência Verbal – Animais e palavras começadas pela letra P, e no número de tentativas para realizar a primeira categoria da WCST (Santiago, Guàrdia, Casado, Carmona e Arbizu, 2007). Paralelamente outros trabalhos, apreciando os processos de tomada de decisão, mostraram que os pacientes com EM tomavam decisões significativamente menos vantajosas do que os controlos (García-Molina, Rodríguez Rajo, Vendrell Gómez, Junqué i Plaja e Roig-Rovira, 2008), confirmando que a auto-regulação de um

comportamento pode ficar prejudicada depois da interrupção do circuito orbitofrontal medial subcortical, levando à impulsividade, causando dificuldades nas funções executivas, aumentando a distractibilidade e prejudicando a priorização dos estímulos.

Finalmente, uma vez que nestas séries de doentes com EM as falhas nas provas cognitivas se correlacionaram positivamente com a neuropatologia das vias axonais fronto-subcorticais (Lazeron *et al.*, 2006; Parmenter *et al.*, 2006; Roca *et al.*, 2008; Santiago *et al.*, 2007), também a queixa subjectiva de alteração neuropsicológica, apurada pela Escala de Comportamento do Sistema Frontal (FrSBe) (Stout, Ready, Grace, Malloy e Paulsen, 2003) que mede a apatia, a desinibição e a função executiva, emerge como um predictor significativo de um défice neuropsicológico e de uma pobre função adaptativa (Basso *et al.*, 2008).

Resumindo, na EM, devido à especificidade da carga lesional que afecta preferencialmente as conexões entre os lobos frontais e as estruturas subcorticais, onde segundo Lazeron e colaboradores (2006) uma correlação com o volume cerebral foi encontrada para uma grande variedade dos domínios cognitivos, a funcionalidade executiva encontra-se geralmente comprometida. Como consequência também se encontram deficitárias a aprendizagem, a organização e o planeamento, a sequenciação de eventos e a implementação de acções em função de um objectivo determinado, bem como, segundo Basso e colaboradores (2008), o controlo e ajustamento dos comportamentos no âmbito psicossocial. Conclui-se também que para uma melhor avaliação das funções executivas na EM devem ser utilizados testes específicos para esta função que, preferencialmente, integrem medidas de processamento de informação.

### **2.2.5. Funções visuo-perceptivas, visuo-espaciais e visuo-construtivas**

O ser humano vive num mundo rico e complexo de estímulos visuais. A compreensão da sua natureza sensorial e o seu espaço físico de interacção, os instrumentos produzidos e a dinâmica dos acontecimentos entre eles, faz com que a percepção da realidade torne os objectos percebidos como familiares, podendo ser nomeados, reconhecidos e partilhados sempre que necessário. Os objectos não são apenas vistos, são também percebidos, sendo identificados pela sua forma, textura,

tamanho, cor, orientação específica, distância e direcção.

As teorias tradicionais da organização cerebral sugerem que os primatas superiores (incluindo o homem) têm distintas áreas visuais corticais, sendo cada uma delas, principalmente, mas não de modo exclusivo, responsável pelo reconhecimento dos diferentes aspectos característicos da estimulação e organização visual (Zeki, 1993). Estas áreas, como as regiões pré-estriadas, parecem conter “mapas” que são sensíveis de forma diferentes à forma, cor, orientação, profundidade e movimento sendo estas propriedades posteriormente codificadas em diversas regiões cerebrais.

A existência de vias de informação separadas para a percepção das diversas componentes visuais, é confirmada fortemente pela existência de alterações selectivas dos componentes (relativamente) “elementares” dos estímulos depois de um dano cerebral focal (Zeki, 1993). Podemos portanto inferir, que as funções visuo-perceptivas não incluem somente o reconhecimento de um estímulo visual, mas também a competência perceptiva para conhecer de forma eficaz as características da eficácia do estímulo. Goodale, Milner, Jakobson e Carey (1991) sugerem que os “substratos neuronais para a percepção visual das qualidades dos objectos, tais como a forma, orientação e tamanho, são distintos daqueles que estão envolvidos no uso dessas qualidades para o controlo das capacidades motoras”.

Cerca de um quarto das pessoas com EM sofre provavelmente de algum défice na funcionalidade visuo-perceptiva (Chiaravalloti e DeLuca, 2008). Dificuldades no processamento visual primário, devido por exemplo à nevrite óptica, podem originar um efeito prejudicial no processamento perceptivo visual, ainda que os défices perceptivos sejam independentes de outras alterações cognitivas ou visuais primárias que possam ocorrer.

Para Chiaravalloti e DeLuca (2008), as alterações visuais primárias frequentemente encontradas na EM, podem contribuir para dificultar tarefas cognitivas mais complexas que tenham componentes visuais. Assim, na análise compreensiva do desempenho de tarefas cognitivas complexas em doentes com EM há que considerar um conjunto alargado de factores potencialmente condicionantes. São estas, as interferências relacionadas com a impulsividade no desempenho das tarefas, a atenção insuficiente para as instruções das provas, as dificuldades de percepção espacial nas

provas complexas, as dificuldades na síntese simultânea, a negligência para elementos do lado esquerdo (*neglect*), as dificuldades de compreensão verbal e do uso das regras gramaticais, assim como as da programação das actividades e percepção rítmica (Bembeeve *et al.*, 2006).

Dos vários estudos realizados sobre a avaliação neuropsicológica de pacientes com EM, tais como os realizados por Andreu-Català e colaboradores (2008), Nieto-Barco e colaboradores (2008) e Nilsson, Rorsman, Larsson, Norrving e Sandberg-Wollheim (2008), na generalidade verificou-se que a função executiva, a habilidade visuo-espacial, e a velocidade de processamento da informação, foram os domínios mais frequentemente afectados.

Prosseguiu-se esta linha de investigação com pacientes que manifestavam um síndrome clínico isolado e, mesmo muitos anos após as primeiras manifestações clínicas (apesar da velocidade de aquisição, do processamento de nova informação, do raciocínio abstracto e das funções executivas se apresentarem como as componentes mais frequentemente e severamente alteradas) (Nilsson *et al.*, 2008), verificou-se que nas etapas iniciais da EM o prejuízo das capacidades visuo-perceptivas (Figura complexa de Rey; Teste de Reconhecimento de Caras de Benton), visuo-espaciais (Teste de Orientação de Linhas de Benton; Teste de retenção visual de Benton) e visuo-construtivas (Subteste de Construção de Cubos-WAIS) (Nieto-Barco *et al.*, 2008) assumiam uma relevância significativa para o diagnóstico da progressão clínica nestes pacientes.

Em síntese, as pessoas com EM apresentam dificuldades na funcionalidade visuo-perceptiva, visuo-espacial e visuo-construtiva que, apesar de não representarem um elevado grau de incapacidade, reflectem todavia um compromisso importante, que se mantém a longo prazo, de circuitos envolvidos na componente perceptiva do sistema visual e que estão relacionados com a localização e a identificação de objectos, faces e estruturas espaciais mais complexas.

### 2.2.6. Linguagem

Numerosas investigações referem uma elevada frequência de défices cognitivos em pacientes com EM, mas cabe salientar que, por a neuropatologia associada a esta doença ser claramente subcortical, uma parte importante da investigação das funções cognitivas em pacientes com EM não se tem focado na linguagem e mesmo quando estas funções são avaliadas, a maior parte das investigações não encontraram alterações significativas (Friend *et al.*, 1999; Rao, 1986; Rao *et al.*, 1989;).

Todavia, alguns estudos têm demonstrado perturbações da linguagem. Os défices incluem dificuldades de nomeação, expressão verbal e fluência verbal (Beatty, Goodkin, Monson e Beatty, 1989; Friend *et al.*, 1999; Jennekins-Schinkel, Lanser, Van der Velde e Sanders, 1990; Wallace e Holmes, 1993), que podem ser o resultado de lesões nas estruturas subcorticais, como o tálamo, os núcleos da base e da cápsula interna, (Alexander, Naeser e Palumbo, 1987; Crosson, 1985; Drake, Aleggri e Carrá, 2002; Wallesch e Papagno, 1988), nas vias de substância branca que conecta estas estruturas subcorticais, bem como naquelas que conectam estas estruturas com o córtex, desempenhando um papel primordial nas funções da linguagem (Crosson, 1992; Drake *et al.*, 2002; Nadeau e Crosson, 1997). Segundo estes autores as alterações da linguagem na EM poderiam, portanto, explicar-se como sendo a causa da desmielinização e da desconexão do circuito cortical-subcortical-cortical.

Uma das alterações da linguagem mais frequentemente referidas por Drake e colaboradores (2002) no estudo da EM, resulta dos erros na denominação e nas estratégias de procura, recuperação e produção de palavras. As características do padrão de erros de denominação nos pacientes com EM poderão ter diversas origens. Uma proporção considerável de casos tem como base a dificuldade de aceder ao léxico e seria, portanto, uma alteração primariamente linguística, enquanto noutros casos, as dificuldades poderiam ser secundárias a uma disfuncionalidade na análise perceptiva ou a erros no controlo executivo atencional.

Do mesmo modo, a maior morosidade que os pacientes com EM revelam na realização das provas de linguagem, pode estar associada a uma lentificação no processamento da informação e o aumento de erros, especialmente os menos comuns, pode reflectir a interrupção nos processos linguísticos, assim como no mecanismo



cognitivo que está envolvido nos défices observados (Kujala, Portin e Ruutiainen, 1996a). Efectivamente, as dificuldades em encontrar as palavras, na escrita e na formulação do discurso são frequentes na EM. Mais especificamente, estes pacientes produzem menos palavras por minuto, utilizam menos formas gramaticais por minuto e menos informação em cada expressão vocal (Friend *et al.*, 1999; Wallace e Holmes 1993). Simultaneamente, manifestam dificuldades de compreensão, avaliadas pelo Teste de Token e mostram alterações na memória a curto termo e na recuperação e reconhecimento verbal (Friend *et al.*, 1999), o que sugere que os défices de memória têm um papel crítico na compreensão da linguagem.

Em síntese, as alterações da linguagem relacionadas com a EM não são somente atribuídas a défices sensoriais ou motores mas, de facto, parecem representar também uma característica do prejuízo cognitivo. A disartria, défices motores finos, a depressão e problemas de acuidade visual, são comuns na EM e podem realmente, interferir na linguagem e devem ser tidos em consideração na avaliação neuropsicológica. No entanto, estudos com pacientes que manifestam deterioração cognitiva e disartria ligeira, mostram lentificação na produção verbal, o que todavia, só por si não explica o valor elevado de erros em todos os tipos de testes de leitura, dos vários tipos de erros na nomeação de figuras e objectos e as discretas dificuldades na compreensão da leitura e da escrita (Kujala *et al.*, 1996a).

Com respeito ao tipo de patologia, os défices na nomeação aparecem referenciados na literatura tanto em pacientes com surtos-remissão, como nos que apresentam a forma progressiva crónica (Beatty *et al.*, 1989; Friend *et al.*, 1999; Pozzili, *et al.*, 1991) sendo que, a nomeação aparece comprometida em várias vertentes: no reconhecimento do objecto (nível perceptivo), no determinar o significado semântico do objecto (nível semântico), no encontrar a forma lexical de designar o objecto (nível lexical) ou no aceder aos segmentos fonológicos, ou seja, onde se produz a palavra (nível fonológico) (Gainotti Miceli, Caltagirone, Silveri e Masullo, 1981; Ellis, Young e Anderson, 1988; Kohn e Goodglass, 1985; Kujala *et al.*, 1996a).

No mesmo contexto, outras alterações severas da linguagem têm sido mencionadas em estudo de caso de pacientes com EM, tais como a afasia não fluente durante a exacerbação dos sintomas em pacientes com o tipo surtos-remissão (Achiron *et al.*, 1992; Friend *et al.*, 1999) e afasia global em outros pacientes com EM

progressiva (Frieman, Brem e Mayeux, 1983). Igualmente, ambos os grupos de pacientes demonstram dificuldades na realização dos quatro testes da linguagem do Exame de Afasia Multilingue (MAE), incluindo o Teste de Token de compreensão verbal, os itens mais difíceis do Teste de Token, o Teste de Nomeação Visual, o Teste de Fluência de Letras (FAS) e de Fluência Semântica. Todavia, estas alterações parecem ser mais facilmente observadas no princípio da doença (Friend *et al.*, 1999), sugerindo que o curso da EM pode ter um papel importante na deterioração da linguagem.

Resumindo, ao contrário das crenças anteriores, a nomeação, a identificação ou denominação, a fluência e a compreensão verbal, são vulneráveis às lesões cerebrais na EM dado que a neuropatologia que lhe está associada altera ou interrompe a conectividade cortico-subcortical, afectando as estruturas talâmicas e basais. Estas estruturas suportam também uma parte significativa de outras funções cognitivas que, na sua avaliação, têm de contar, pelo menos em parte, com a compreensão verbal das características das tarefas para assim se poderem obter diferenças no desempenho e subsequentes conclusões. Torna-se difícil avaliar a linguagem de forma independente e por isso, esta função cognitiva tem sido relativamente pouco estudada e aparece ainda como um tema controverso.

### **2.3. Avaliação neuropsicológica**

A existência de alterações neuropsicológicas associadas à EM impõe a necessidade de dispormos de instrumentos de medida válidos e fiáveis, que permitam determinar a sua prevalência e natureza. A avaliação neuropsicológica poderá caracterizar com precisão as consequências da EM no funcionamento cognitivo dos pacientes, tornando-se num procedimento de diagnóstico essencial para o estudo das manifestações clínicas desta doença.

A avaliação neuropsicológica na EM tem a vantagem de fornecer ao neuropsicólogo a informação clínica de cada paciente, permitindo a estimação detalhada de uma grande variedade de sinais e comportamentos com correlação anátomo-funcional significativa. Principalmente, a aplicação de provas standard em forma de bateria, exige o desenvolvimento de competências clínicas e fornece uma base de

informação consistente para as finalidades da pesquisa científica que, por sua vez, possibilita a validação das interpretações dos dados emergentes no sentido de um enquadramento diagnóstico da doença. Porém, do ponto de vista clínico, há a considerar como potencial desvantagem de uma determinada sequência específica na aplicação das provas, o poder ser inadequada para um paciente particular, pelo que se deve atender à necessidade de em certos casos usar alguma flexibilidade de acordo com a avaliação das variáveis de contexto.

Segundo Mahler (1992) uma bateria de provas neuropsicológicas tendo em conta a especificidade da EM necessita ser:

- a) Compreensiva;
- b) Sensível ao tipo de problemas encontrados na EM;
- c) Não totalmente dependente das funções sensorio-motoras;
- d) Administrada de forma que não provoque fadiga excessiva no doente.

Nesta linha, a maioria das investigações, leva a cabo a avaliação neuropsicológica com baterias construídas e elaboradas a partir de uma selecção de provas que se supõem sensíveis aos défices neuropsicológicos associados à EM.

### **2.3.1. Propostas de protocolos de avaliação**

Vários autores têm sugerido a aplicação de baterias de provas neuropsicológicas de acordo com a diversidade específica das amostras que pretendem avaliar, tendo-se centrado tanto nas variáveis clínicas, como no ciclo de vida dos pacientes.

O primeiro instrumento claramente elaborado e dirigido para a população com EM, foi desenvolvido por Rao e colaboradores (1991), constituindo-se inicialmente por 31 índices de avaliação cognitiva. Da sua aplicação, verificou-se que as funções significativamente mais comprometidas poderiam ser agrupadas em: medidas da memória recente, atenção sustentada, fluência verbal, raciocínio conceptual e percepção visuo-espacial. Posteriormente, foram seleccionados empiricamente os quatro índices mais sensíveis com os quais se construiu uma Bateria Breve (*Rao's Brief Repeatable Battery* (BRB)) que mostrou uma sensibilidade de 71% e uma validação de 94%,

transformando-se num suporte seguro para a generalidade das investigações na área da EM. Esta bateria breve consta de cinco provas base, como se apresenta na tabela 1.

**Tabela 1: Bateria Breve de Rao e colaboradores (1991)**

Função	Testes
Memória Verbal	Prova de Memória Selectiva: ( <i>Selective Reminding Test SRT</i> )
Memória Espacial	Prova de Memória Espacial: 7/24; 10/36
Atenção Auditiva e Velocidade de Processamento de Informação	Teste de Adição Auditiva Serial e Compassada ( <i>Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT</i> )
Fluência Verbal	Teste Oral de Associação Controlada de Palavras ( <i>Controlled Oral Word Association Test, COWAT</i> ); Lista de Palavras ( <i>Word List Generation, WLG</i> )
Atenção Visual e Velocidade de Processamento	Teste de Substituição de Símbolos e Dígitos ( <i>Symbol Digit Modalities Test, SDMT</i> ).

Mais tarde, Amato e colaboradores (2006), a partir desta proposta de Bateria Breve de Rao e colaboradores (1991) (BRB), validaram para a população italiana uma outra bateria composta pelas provas de Memória verbal (SRT), Memória Espacial (10/36), Fluência Verbal (WLG), Velocidade de Processamento da Informação (PASAT), e Atenção Visual dígitos/substituição (SDTM), à qual associaram o Teste de Stroop (ST). Estes autores aplicaram o conjunto de provas nas duas versões normalizadas: a versão “A” (usada correntemente na avaliação compreensiva da EM) e a versão “B” (usada nas reavaliações para evitar o enviesamento dos resultados devido à aprendizagem). A versão “A” e o ST foram aplicados a 150 sujeitos enquanto a versão B foi administrada apenas a 50 indivíduos.

Comparando os resultados obtidos com a aferição inicial de Rao, foi possível encontrar novos dados sócio-demográficos que foram descritos da seguinte forma:

- O alto nível educacional está associado a um melhor desempenho em todos os testes, excepto para a fluência verbal (WLG) e a função executiva (ST), considerando a versão A, e atenção visual (SDTM), velocidade de processamento (PASAT) e memória selectiva (SRT), considerando a versão B.

- As mulheres têm um melhor desempenho na fluência verbal (WLG) na versão A e na memória a longo termo (SRT-LTS) e consistência a longo termo (SRT-CLTR) na versão B.

- O aumento da idade está associado a um pior desempenho na função executiva (ST) na versão A, e na memória a longo termo (SRT-LTS), na consistência a longo termo (SRT-CLTR) e na fluência de palavras (WLG) na versão B.

Estes investigadores concluíram que os novos dados encontrados, ao estabelecerem parâmetros normativos corrigidos em função das variáveis demográficas, neste caso específico da população italiana, melhoram a aplicabilidade da bateria neuropsicológica de Rao tanto na clínica como na investigação, porque permitem a sua utilização mesmo quando não está disponível um grupo de controlo adequado.

Deloire e colaboradores (2006), preocupados com a questão de como detectar a disfunção cognitiva em estados iniciais da EM, utilizaram a Bateria Breve de Rao e colaboradores (1991) (BRB) em que incluíram o subteste de semelhanças do WAIS-III e o Teste de Stroop e criaram uma bateria de provas neuropsicológicas, tal como se apresenta na tabela 2.

**Tabela 2: Bateria de Deloire e colaboradores (2006)**

<b>Função</b>	<b>Testes</b>
Memória Verbal	Prova de Memória Selectiva: ( <i>Selective Reminding Test SRT</i> )
Memória Espacial	Prova de Memória Espacial: 7/24; 10/36
Atenção Auditiva e Velocidade de Processamento de Informação	Teste de Adição Auditiva Serial e Compassada ( <i>Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT</i> )
Fluência Verbal	Teste Oral de Associação Controlada de Palavras ( <i>COWAT</i> ); Lista de palavras ( <i>Word List Generation, WLG</i> )
Atenção Visual e Velocidade de Processamento de Informação.	Teste de Substituição de Símbolos e Dígitos ( <i>Symbol Digit Modalities Test, SDMT</i> ).
Conceptualização	Semelhanças (WAIS)
Inibição/Interferência	Teste Stroop de Palavras e Cores (ST)

Concluíram que o Teste de Substituição de Símbolos e Dígitos (SDMT) foi o teste que mostrou melhor capacidade preditiva para a disfuncionalidade cognitiva, tendo classificado correctamente 74,2% dos pacientes da amostra estudada, e sugeriram que este pode ajudar a seleccionar pacientes para uma avaliação com uma bateria mais completa.

Benedict, Cookfair e colaboradores (2006), a partir do consenso que tem emergido entre os investigadores sobre os testes específicos que provaram ser mais úteis para a monitorização rotineira da EM associada ao prejuízo cognitivo, desenvolveram um trabalho para encontrar uma validação da “avaliação mínima” das funções cognitivas na EM. Construíram uma bateria de provas que denominaram: “Avaliação Mínima do Funcionamento Cognitivo em EM” (MACFIMS) e que é composta por sete testes que cobrem os domínios apresentados na tabela 3:

**Tabela 3: Bateria de Benedict, Cookfair e colaboradores (2006)**

<b>Função</b>	<b>Testes</b>
Velocidade de Processamento e Memória de Trabalho	Teste de Adição Auditiva Serial e Compassada: (PASAT)  Teste de Substituição de Dígitos e Símbolos: (SDMT)
Aprendizagem e Memória	Teste de Aprendizagem Verbal de Califórnia: (CVLT-II)
Aspectos Executivos da Língua	Teste Oral de Associação Controlada de Palavras: (COWAT)
Processamento Espacial	Teste da Memória Visuo-espacial – Revisto de Benton: (BVM-T-R)  Teste de Orientação de Linhas de Benton
Função Executiva mais exigente.	Bateria de Delis-Kaplan para avaliação das Funções Executivas- Alto nível de pensamento e flexibilidade cognitiva: (D-KEFS)

Os testes seleccionados revelaram capacidade para avaliar de uma forma breve a funcionalidade cognitiva. Concluíram que todos os testes apresentam alterações nos resultados obtidos pelo grupo de EM e distinguem os pacientes com EM surtos-remissão (Sr) dos com EM secundária-progressiva (Sp). Como a generalidade dos testes discriminam alterações nos pacientes avaliados, o MACFIMS é considerado uma proposta válida para a avaliação de rotina dos pacientes com EM.

Mais recentemente, Benedict, Duquin e colaboradores (2008), procuraram construir uma bateria mais simples para a reavaliação breve dos défices neuropsicológicos dos pacientes com EM, usando o Teste de Substituição de Dígitos e Símbolos (SDMT), o Questionário de Rastreio Neuropsicológico de Benedict e colaboradores (2004) para a EM (MSNQ) e o Inventário Abreviado de Depressão de Beck, para doentes com patologia médica (BDIFS). O estudo que desenvolveram revelou um significativo contributo do teste de Substituição de Dígitos e Símbolos, tal como já haviam assinalado Deloire e colaboradores (2006) e do Inventário de Depressão na predição dos resultados do questionário neuropsicológico auto-administrado. Concluíram que esta avaliação abreviada proporciona alguma informação independente sobre o estado mental dos pacientes com EM, e, é fiável, mesmo usando em sucessivas reavaliações mensais.

Na mesma linha, Portaccio e colaboradores (2009) elaboraram uma versão curta da Bateria de Rao como ferramenta de monitorização de alterações cognitivas na EM. A bateria constituiu-se pelo Teste de memória selectiva (SRT), o Teste de Velocidade de Processamento de Informação (PASAT) Test-3” e o Teste de Substituição de Dígitos e Símbolos (SDMT). Este breve conjunto de provas com 3 testes mostrou-se capaz de detectar alterações cognitivas com uma sensibilidade de 94%, uma especificidade de 84% e uma exactidão de 89%. Com base nestes resultados desenvolveram uma prova que requer 5 a 10 minutos e que pode representar uma ferramenta rápida e sensível para detectar alterações cognitivas associadas à EM.

Noutro contexto, Negreiros e colaboradores (2008), procuraram desenvolver uma bateria neuropsicológica breve para avaliação das alterações cognitivas em pacientes brasileiros com EM. Utilizaram um conjunto de provas composto pela versão Símbolo-Oral dos Dígitos da WAIS-III em ordem directa e inversa para avaliar respectivamente a memória e a capacidade de concentração. Pelo teste de

Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey (RAVLT), para medir a memória verbal a longo prazo, incluindo uma fase tardia de recordação livre e outra relativa ao reconhecimento. A memória a longo prazo foi igualmente avaliada pela Prova de Memória Selectiva (SRT) (Buschke e Fuld, 1974) que pretende avaliar a aprendizagem, a evocação a curto e a longo termo, e a consistência da evocação a longo termo. A fluência verbal foi testada pelo teste de Associação Controlada de Palavras (COWAT). Esta é uma medida de evocação verbal e função executiva que inclui as componentes fonéticas (FAS) e semânticas (animais e frutas) das palavras. Finalmente, o pensamento abstracto foi avaliado pelas Matrizes Progressivas do Raven. Concluíram que os três testes (RAVLT, SRT e COWAT) constituem uma bateria breve, que representa um primeiro instrumento cognitivo brasileiro para a selecção de pacientes EM. Entretanto, é necessário um estudo adicional de validação, para conseguir melhores parâmetros normativos numa amostra maior e para estabelecer a praticabilidade desta bateria.

Arnett e Forn (2007) realizaram uma breve revisão dos últimos progressos na avaliação neuropsicológica dos pacientes com EM. Consideraram a MACFIMS de Benedict e colaboradores (2006) a bateria que melhor se compõe dos distintos testes sensíveis e válidos para avaliar as funções cognitivas que com frequência se encontram alteradas nos pacientes com EM. Todavia, como não existe uma validação desta bateria para Espanha decidiram construir uma específica para a população espanhola e que se apresenta na Tabela 4.



**tabela 4 : Bateria de Arnett e Forn (2007)**

<b>Função</b>	<b>Teste</b>
Velocidade de Processamento	PASAT - Teste de Adição Auditiva Serial e compassada
Atenção Sustentada	CPT – Teste de desempenho constante  SDMT - Teste de substituição de Dígitos e Símbolos
Memória Verbal Imediata	WAIS – Dígitos directos
Memória Verbal de Trabalho	WAIS – Dígitos inversa  WAIS – Letras e números
Aprendizagem Auditivo/verbal e Recordação/Reconhecimento a Longo Prazo	TAVEC – Teste de aprendizagem verbal Espanha-Complutense
Aprendizagem Visuoespacial/Recordação a Longo Prazo	SPART 10/36 – Teste de recordação espacial
Fluência Verbal (f)	FAS- Teste de fluência verbal fonética
Fluência Verbal (s)	Teste de fluência verbal semântica Animais, Frutas e Verduras.
Planificação	Torre de Londres
Raciocínio Abstracto	WCST – Teste de classificação de cartas de Wisconsin
Raciocínio Abstracto Verbal	WAIS - Semelhanças
Funções Visuoespaciais	JOL – Teste de Orientação de linhas de Benton

Estes autores concluem que, para além de se avaliar o funcionamento cognitivo, a avaliação neuropsicológica dos pacientes com EM teria sido pertinente ter-se contemplado outras variáveis como a depressão e a fadiga, que são factores que podem influenciar este rendimento.

Resumindo, actualmente já se encontram à disposição dos investigadores várias propostas com potencial e especificidade na avaliação das capacidades cognitivas dos pacientes com EM. Todavia existem alguns problemas ainda por resolver. Efectivamente, tem-se constatado uma falta de correlação entre as diversas escalas utilizadas o que indicia que cada uma delas apenas mede aspectos complementares da

EM (Izquierdo e Ruiz-Peña, 2003) mas, podemos concluir que os aspectos funcionais considerados mais afectados na EM, tanto a atenção como a memória, o processamento da informação ou as funções executivas, poderão ser detectados em fases precoces da doença se utilizarmos provas neuropsicológicas de grande sensibilidade específica para a EM.

No nosso caso deparámo-nos com a mesma problemática de Arnett e Forn, uma vez que também não existe uma aferição e validação de qualquer bateria para avaliação neuropsicológica de pacientes com EM em Portugal, apesar da recente tentativa de um protocolo de provas em língua portuguesa do Brasil apresentado por Negreiros e colaboradores (2008). De facto, a realidade sócio-cultural de Portugal difere substancialmente da do Brasil, que no caso da EM temos ainda a considerar a vertente geográfica que influencia decisivamente a demografia da doença. A nossa opção foi escolher o conjunto de provas que partindo duma bateria comprovada pudesse também responder aos objectivos do nosso trabalho. Por isso conjugámos a bateria de Rao e colaboradores (1991) com vários testes de função executiva e subprovas da WAIS, que mais à frente descreveremos.

### **3. FACTORES QUE INFLUENCIAM O RENDIMENTO NEUROPSICOLÓGICO**

Para se avaliar com exactidão a importância e o papel da afecção neuropsicológica nos pacientes com EM, é fundamental considerar as variáveis que possam influenciar a sua funcionalidade cognitiva, onde se incluem os factores sócio-demográficos dos pacientes e clínicos da doença. Estes factores poderão constituir uma das explicações para a enorme variabilidade das manifestações clínicas associadas a EM, já que também acompanham o desenvolvimento e progressão das alterações neuropsicológicas.

Entre os factores que podem influenciar o funcionamento neuropsicológico dos pacientes com EM iremos focar-nos naqueles mais referenciados na literatura e que têm sido mais investigados. Iremos descrever, em primeiro lugar, os relacionados com a própria doença e que poderiam potenciar ou atenuar os efeitos neuropsicológicos, como a evolução, severidade e tratamentos da EM. Em segundo lugar, deter-nos-emos naqueles que não sendo exclusivos da EM, estão relacionados com o doente e que, do mesmo modo, podem actuar modulando as suas consequências neuropsicológicas. De entre estes, destacamos os mais estudados na literatura: a idade, o nível educativo e o estado emocional. O estudo da influência destes factores pode contribuir para a compreensão da diferente vulnerabilidade observada em diversos doentes e, em última instância, aprofundar e compreender melhor as consequências neuropsicológicas associadas à EM.

#### **3.1. Factores relacionados com a EM**

Como já antes referenciamos, a EM apresenta uma grande variabilidade de sintomatologia clínica, que no curso da doença evolui e assume diferentes graus de gravidade, traduzindo distintas tipologias que se expressam com intensidade diversa. Do ponto de vista da afecção neuropsicológica, temos vindo também a descrever muitas e variadas alterações cognitivas, afectivas e emocionais que ao longo dos anos se

instalam, decorrentes das características da progressão da doença, da sua gravidade em função do número e tipo de surtos, e ainda das especificidades do próprio tratamento a que estes pacientes estão submetidos.

Tendo em conta os dados da literatura, estima-se que 3 a 10% de todos os pacientes com EM tiveram o início da doença antes dos 18 anos (Banwell, Ghezzi, Bar-Or, Mikaeloff e Tardieu, 2007; Duquette *et al.*, 1987; Ghezzi *et al.*, 1997; Simone *et al.*, 2002; Sindern, Haas, Stark e Wurster, 1992), sendo o subtipo mais comum de EM o surtos-remissão (EMSr) (mais de 80% dos casos) (Achitti, Grimaud e Confavreux, 2001; Confavreux, Vukusic, Moreau e Adelaide, 2000; Confavreux, Vukusic e Adeleine, 2003), mostrando geralmente uma progressão ao longo dos anos (Iuliano, Napoletano e Esposito, 2008), pelo que a monitorização sistemática da evolução da doença e do seu grau de severidade, pode denunciar e alertar os clínicos para as situações de maior compromisso na vida dos pacientes com EM.

### **3.1.1. Evolução**

Num estudo recente de Banwell e colaboradores (2007), com 1540 crianças em que 96% foram inicialmente diagnosticadas com EMSr, apenas 57 (3,7%) apresentavam a forma mais comprometedora da doença a EM progressiva-primária. Pelo que se apurou nesta investigação, as crianças tendem a ter um maior intervalo de tempo entre o primeiro e o segundo surto (média de 6 anos), ao contrário dos adolescentes, que têm o seu segundo surto, mais ou menos depois de 12 meses (Banwell *et al.*, 2007). A duração média da doença, associada a 50% do risco de desenvolverem EM progressiva-secundária, é de 23 anos em pacientes pediátricos com surtos-remissão, comparada com os 10 anos em pacientes adultos com EMSr (Banwell *et al.*, 2007; Boiko, Vorobeychik, Paty, Devonshire e Sadovnick, 2002).

Para Banwell e colaboradores (2007), os dados disponíveis e a evidência clínica relativa aos adultos com EM, sugere que a frequência dos surtos em pequenos intervalos e a incapacidade para recuperar nos primeiros surtos predizem uma elevada probabilidade de incapacidade – medida pela Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) – e uma grande propensão para

entrar numa fase progressiva secundária, onde a incapacidade é irrevogável.

Também recentemente, Tremlett e colaboradores (2006) demonstraram que os homens têm uma progressão da doença mais rápida do que as mulheres, mas que ambos os géneros apresentam uma rota de morbilidade semelhante na mesma idade. Os mesmos investigadores concluíram que o género feminino está mais sujeito a desenvolver EM e em idade mais jovem, mas que a fase em que a patologia se torna irreversível acontece em idades idênticas às dos homens.

Os trabalhos de Chard e colaboradores (2002) indicam que o efeito da patologia na substância branca e cinzenta podem seguir um percurso diferente. Somente a atrofia da substância branca pode ser detectada nas fases iniciais da doença, enquanto a atrofia da substância cinzenta apenas pode ser detectada alguns anos depois, e a sua contribuição para a disfuncionalidade cognitiva é provável que varie dependendo da fase da doença (Summers, Swanton *et al.*, 2008). Talvez o resultado mais relevante destes estudos seja o facto do valor da progressão de atrofia cerebral avaliado ao longo do primeiro ano ser um bom predictor de disfunção cognitiva aproximadamente cinco anos depois, desde que outras variáveis relevantes, como a idade, género e anos de educação, sejam controladas (Summers, Fisniku *et al.*, 2008).

Alguns estudos sugerem que depois da disfunção cognitiva se instalar, é pouco provável que exista recuperação, mas que podem manifestar-se outros défices em diferentes fases da doença. Num estudo longitudinal, realizado com pacientes nas fases iniciais de EM, foram descritas alterações na memória verbal, concentração e raciocínio abstracto, tendo-se confirmado 10 anos mais tarde, quando foram apresentados défices na fluência verbal, compreensão verbal e memória espacial (Amato, Ponzini, Siracusa e Sorbi, 2001; Summers, Swanton *et al.*, 2008).

Nesta linha, Nilsson e colaboradores (2008), descreveram casos com um só surto inaugural e sem progressão clínica da doença em que o diagnóstico se estabeleceu entre 24 a 31 anos antes, e onde 68% apresentavam actualmente um desempenho significativamente alterado em pelo menos um domínio cognitivo, mais frequentemente a função executiva, a habilidade visuo-espacial, e a velocidade de processamento da informação.

Finalmente, um dado relevante quanto à importância dos anos de diagnóstico da EM é a discreta associação entre a duração da doença e a severidade das disfunções cognitivas. Alguns estudos mostraram que os défices cognitivos podem ocorrer precocemente no desenvolvimento da EM, por vezes antecipando-se a perturbações motoras severas. No entanto, parece não haver uma correlação significativa entre a extensão das alterações neuropsicológicas e os outros índices de incapacidades. Por exemplo, a média de tempo para chegar de um EDSS de 4 a 6, é de 13 a 27 anos para pacientes com recuperação completa do primeiro surto e somente 1 a 13 para aqueles com recuperação incompleta (Confavreux *et al.*, 2003; Leone *et al.*, 2008).

Resumindo, a evolução da EM desenvolve-se de modo diferente em função do grupo etário, progredindo em gravidade das crianças mais novas para os adolescentes e adultos, comprometendo ambos os géneros, e com uma sintomatologia neuropsicológica que também evolui e pode mudar no decurso da doença mas que se correlaciona pouco com a evolução de outras incapacidades.

### **3.1.2. Severidade**

Em 80 a 85% dos casos com EM, a doença inicia-se por manifestações clínicas que enquadram uma tipologia compatível com a EMSr (Confavreux *et al.*, 2003; Leone *et al.*, 2008; Weinshenker *et al.*, 1991). O primeiro episódio é geralmente referido como uma síndrome clínica isolada, porém, em cerca de um quarto dos casos ele é apenas isolado no tempo e não no espaço (Leone *et al.*, 2008; Mille, Johnson, Martinez e Rogers, 2005), isto é, reflecte não apenas uma lesão, mas sim, um dano afectando várias áreas, com diversas dimensões no tecido cerebral e determinando com frequência uma semiologia múltipla.

Por outro lado, sabemos que muitos pacientes permanecem sem alterações clínicas entre os dois primeiros surtos, sendo 14,97 anos a média calculada para os pacientes alcançarem níveis de incapacidade não reversível (EDSS 6,0) (Weinshenker, 1989; Iuliano, Napoletano e Esposito, 2008). Os resultados de Iuliano e colaboradores (2008), mostraram que no curso da EMSr, a recuperação está completa após 6 meses, isto sem surtos recorrentes, na quase totalidade dos casos. Uma segunda observação foi

que um único surto, normalmente envolve recuperação completa e que novos surtos nos 12 meses subsequentes (surto recorrentes) parecem ser o evento mais importante que afecta a recuperação, ou seja, vários surtos num curto espaço de tempo, parecem ser o factor principal para a progressão da doença (Iuliano *et al.*, 2008).

Existem alguns estudos que quantificam a severidade e a extensão da lesão no tecido cerebral na EM usando a RMN e correlacionando-a com os resultados clínicos (Chard *et al.*, 2002). Neste mesmo sentido tem interesse discutir o papel das lesões hipointensas em T1 (que têm sido associadas a uma maior severidade da perda axonal e/ou da mielina) (Lassmann, 2003; Summers *et al.*, 2008) e das lesões hiperintensas em T2, como predictores fiáveis de posterior disfunção cognitiva, determinando então, de que forma a perda axonal e da mielina nas lesões focais da substância branca, podem contribuir para uma futura disfunção cognitiva (Summers *et al.*, 2008).

Estudos transversais têm abordado esta associação, entre a severidade da disfunção cognitiva e as anormalidades na imagem da RMN. Lesões em T1 e T2 (Delaire, Huang, Chan e Robey, 2004; Summers *et al.*, 2008), índices de atrofia (Benedict, Bruce *et al.*, 2004; Benedict *et al.*, 2006; Hildebrandt *et al.*, 2006; Portaccio *et al.*, 2006; Sanfilipo *et al.*, 2006; Summers, Swanton *et al.*, 2008) e mudanças no tecido cerebral detectadas no transfer de magnetização (Summers, Fisniku *et al.*, 2008; Zivadinov *et al.*, 2001) ou na imagem de difusão (DTI) (Lin, Tench, Morgan, Niepel e Constantinescu, 2005; Summers, Fisniku *et al.*, 2008), têm sido todas correlacionadas com a severidade da disfunção cognitiva. Todavia, apesar da evidência da progressão das lesões parenquimatosas, incluindo perda neuroaxonal - determinada pela perda de volume e pelas mudanças patológicas do tecido cerebral – estar relacionada com a presença de défices cognitivos, pouco se sabe acerca das capacidades dos parâmetros da RNM adquiridos nas fases iniciais da doença, de forma a predizer o desenvolvimento destes défices (Summers, Swanton *et al.*, 2008).

Do mesmo modo, são também ainda escassos os estudos que se têm debruçado sobre as características do declínio cognitivo na EM ao longo do tempo. Mesmo os poucos trabalhos de investigação que aparecem referenciados na literatura apresentam dificuldades metodológicas, dado que as avaliações foram realizadas de forma transversal ou em períodos muito curtos na continuidade da doença. Contudo, apesar de, como se disse no capítulo anterior, ser relativamente consensual na comunidade

científica, que os anos de diagnóstico apenas se correlacionam discretamente com a progressão dos défices cognitivos, conhecem-se actualmente alguns dados indiciadores de que a gravidade da disfuncionalidade cognitiva pode aumentar com a duração da doença e que a maior severidade parece ocorrer em pacientes que tiveram os sintomas iniciais ainda muito jovens (Banwell e Anderson, 2005; Banwell e Tremlett, 2005; Banwell *et al.*, 2007).

Num trabalho apresentado por Chiaravalloti e DeLuca (2008), avaliaram-se cognitivamente 79 indivíduos com EM, tendo-se reavaliado 4 e 10 anos após o primeiro registo. Com a progressão da doença a percentagem dos doentes com prejuízo cognitivo tendeu a aumentar, embora, mesmo depois de 10 anos a maioria dos doentes não revelar défice cognitivo. Num estudo complementar na reavaliação dos 10 anos, não foram encontrados défices significativos no desempenho das tarefas mnésicas de evocação semântica enquantoque, por outro lado, 27-44% dos pacientes revelaram um declínio funcional na parte executiva da memória e na velocidade de processamento da informação.

Por outro lado, segundo Deloire e colaboradores (2006), é comum a ausência de queixas auto-referenciadas de problemas cognitivos no momento do diagnóstico de EM, podendo dever-se esta situação ao facto de que nesta fase a disfunção cognitiva é moderada, levando à sua subvalorização. Todavia, Leone e colaboradores (2008) mostraram que a recuperação do primeiro surto é muitas vezes incompleta, e que um em 3 surtos deixa sequelas, indicando deste modo a probabilidade de que, mesmo sem que o paciente tenha a consciência das alterações cognitivas, elas podem estar presentes e ser susceptíveis de agravamento em função do número de surtos.

Esta recuperação incompleta do primeiro surto é consistentemente considerada como um factor de mau prognóstico e poderá dar origem a uma progressão secundária (Trojano *et al.*, 1995; Amato, Ponziani, Siracusa e Bartolozzi, 1999; Confavreux *et al.*, 2003; Eriksson, Andersen e Runmarker, 2003; Leone *et al.*, 2008), mas o seu valor preditivo num segundo surto, é menos claro (Eriksson *et al.*, 2003; West, Wyatt, High, Bostrom e Waubant, 2006; Leone *et al.*, 2008).

Leone e colaboradores (2008) encontraron quatro preditores independentes para a recuperação incompleta do quadro sintomatológico: severidade, duração dos surtos,



idade e número de sintomas.

A severidade é o mais forte preditor e dá origem a uma forte predisposição para o agravamento da sintomatologia (Leone *et al.*, 2008; Summers, Swanton *et al.*, 2008; West *et al.*, 2006). A severidade inicial foi também um factor preditivo na recuperação da acuidade visual (Beck, Cleary e Backlund, 1994). Para Leone e colaboradores (2008) esta situação pode-se dever ao facto da recuperação em pacientes com menor dano neurológico começar num nível mais baixo, ou até a uma predisposição individual de dano mais elevado e baixa recuperação ou ambos.

A recuperação pode estar relacionada, sobretudo, com as variáveis que influenciam a recuperação dos tecidos (re-mielinização), tal como a extensão da lesão, a idade e a exposição prolongada a tóxicos. Todavia, não existe uma razão fundamentada para as causas dos ciclos de surtos ou remissões, que caracterizam a EM, nem para as determinantes da sua progressão. Porém, confirma-se a produção de lesões em diversas partes do SNC nos diferentes momentos de acometimento da doença (Porth e Curtis, 2004). Por outro lado, o surto pode ser uma manifestação intrínseca da severidade da EM devido a uma grande variedade de factores genéticos e ambientais, responsáveis pelo início e continuação do processo auto-imune (Leone *et al.*, 2008). Assim sendo, como já tínhamos afirmado, as sequelas que aparecem depois do primeiro surto podem ser um factor de mau prognóstico e de progressão secundária (Amato, Ponziani, Bartolozzi e Siracusa, 1999; Bergamaschi *et al.*, 2006; Leone *et al.*, 2008; Trojano *et al.*, 1995) assim como elevados valores no EDSS (Amato *et al.*, 1999; Bergamaschi *et al.*, 2006; Confavreux *et al.*, 2000; Leone *et al.*, 2008; Trojano *et al.*, 1995).

Em síntese, normalmente os pacientes com EM não apresentam um incremento da sintomatologia entre os primeiros surtos, sendo que com a evolução do número de surtos a probabilidade do agravamento dos sintomas aumenta significativamente, determinando que a frequência de surtos além de ser um indicador da gravidade da perda axonal e/ou da mielina, se torne também um predictor da severidade da doença tanto no que se refere às mudanças patológicas do tecido cerebral, como de prováveis consequências no que se relaciona com a presença de défices cognitivos.

### 3.1.3. Tratamentos

Não é conhecido nenhum tratamento totalmente eficaz que conduza à reversão dos efeitos da EM ou que seja orientado para o processo de desmielinização, apesar de alguns estudos histológicos e com RMN, revelarem que é possível a ocorrência de uma recuperação pelo menos parcial, ou seja, de uma remielinização limitada (Ruffini, Chojnacki, Weiss, e Antel, 2006).

Na última década desenvolveram-se vários medicamentos para o tratamento da EM. Um deles, o *Interferon Ibeta* (IFN $\beta$ ), mostrou eficácia na redução dos surtos e no aumento de pacientes sem surtos, assim como no decréscimo da formação de novas lesões cerebrais activas (Flechter; Vardi; Finkelstein e Pollak, 2007). Por outro lado, apesar da evidência das alterações cognitivas serem comuns e frequentes na EM, são ainda muito raros os estudos que se debruçam sobre a relação da funcionalidade neuropsicológica com a variável do tratamento a que estão sujeitos os pacientes com EM. Montalban e Rio (2008) referem investigações com pacientes não EM, que comprovam a toxicidade do *Interferon*, do ponto de vista da sintomatologia neuropsicológica. Estes estudos evidenciaram um maior compromisso na concentração da atenção, na memória verbal, no cálculo, na velocidade de processamento e na estruturação visuo-perceptiva, restando ainda consolidar alguns dados relativos à afecção na EM. Todavia, segundo os autores, já existem trabalhos que procuram relacionar o desempenho cognitivo dos pacientes EM com drogas imunomoduladoras, como o *Interferon*, embora as dificuldades metodológicas relativas à heterogeneidade na constituição das amostras e nos procedimentos estatísticos empregues, assim como as características flutuantes do rendimento neuropsicológico dos próprios pacientes, condicionem significativamente a comparação dos dados obtidos nos diversos trabalhos.

Neste domínio, algumas investigações descritas por Fletcher e colaboradores (2007), demonstraram que nas provas neuropsicológicas, os pacientes com EM que estiveram a fazer medicação com *Interferon* durante 1 ano, desempenharam melhor nos testes de processamento de informação e aprendizagem, assim como nas funções executivas e visuo-perceptivas. Porém, não se observou a mesma melhoria no curso clínico da doença, o que vem confirmar o anteriormente se disse sobre a falta de correlação entre estes dois parâmetros.

Num ensaio sobre o *interferon-1b* na EMSr com a aplicação de uma bateria neuropsicológica breve constituída pela Escala de Memória de Wechsler (WMS: Memória lógica e Reprodução visual), Teste do Traço (TMT, A e B) e Stroop, observou-se um benefício cognitivo significativo na reprodução visual com interferência, entre o segundo e quarto ano no grupo tratado com a dose mais alta, e uma tendência positiva no Traço B (Pliskin *et al.*, 1996). Também um estudo com uma amostra pequena (Barak e Achiron, 2002), mostrou uma melhoria na atenção, concentração e aprendizagem e recordação tardia visuo-espacial, todavia as diferenças na linha de base entre o grupo em tratamento efectivo e o grupo com placebo, não permitem generalizar os dados. Outro estudo com uma amostra maior de pacientes EMSr não sailientou diferenças no desempenho de testes de memória verbal entre pacientes que receberam *Interferon* (IFN $\beta$ -1b) durante seis meses e outros que não foram medicados com esta droga (Montalban e Rio, 2008).

Noutro ensaio clínico com IFN $\beta$ -1a descrito por Montalban e Rio (2008) e incluindo 276 pacientes, encontrou-se um efeito significativo do tratamento no processamento da informação e na memória, com tendência para afectar também as capacidades visuo-espaciais e as funções executivas, que, numa análise secundária, permitiu confirmar esses mesmos efeitos na avaliação neuropsicológica breve e na deterioração no desempenho da prova de processamento da informação (PASAT). Estes autores concluem que os *Interferões* podem ser responsáveis por disfunções cognitivas e emocionais a curto e longo termo, dependendo das doses em que são administrados, e que, os dados que relacionam os efeitos do IFN $\beta$  com os aspectos cognitivos são ainda de difícil interpretação devido às várias razões demográficas e metodológicas assinaladas. Portanto, será necessário desenvolver outros estudos com provas neuropsicológicas de maior sensibilidade às mudanças cognitivas, para clarificar os efeitos do IFN $\beta$  na EM (Montalban e Rio, 2008).

Resumindo, uma vez que o processo de desmielinização envolvido na EM, afecta profundamente o metabolismo quer da substancia branca, quer da cinzenta, este pode ser potenciado ao longo dos anos, mesmo após o diagnóstico e pode igualmente ser agravado pelo número de surtos. Com base em investigações efectuadas (Hotopf, Pollock e Lishman, 1994; Nebel *et al.*, 2007), pode-se afirmar que a incapacidade neurológica avançada e a duração prolongada da doença, está, na maioria das vezes,

associada a défices cognitivos mais pronunciados (apesar de existirem dados que também referem alterações cognitivas nas fases iniciais da doença, independentemente da severidade dessa incapacidade), mas para os quais não existe ainda um tratamento com eficácia abrangente. Porém, para alguns autores, a própria medicação (como por exemplo o IFN $\beta$ ) pode ser responsável a curto e médio prazo por uma disfunção cognitiva e emocional, que embora possa ser reversível (Montalban e Rio, 2008), leva a que, normalmente, quando o declínio cognitivo se instala, tenha um impacto negativo, provavelmente definitivo, nas principais vertentes da vida dos pacientes.

### **3.2. Factores relacionados com o paciente**

#### **3.2.1. Idade**

A EM é uma das causas mais comuns de incapacidade na população adulta jovem. A sua incidência (número de casos novos por ano) no mundo inteiro é de cerca de 0,1%. A sua prevalência (número de casos diagnosticados numa determinada população) é bastante variável de país para país, sendo mais comum em mulheres e em indivíduos da raça branca. A idade de início da doença situa-se, em regra, entre os 18 e 35 anos, podendo, no entanto, surgir em qualquer idade, embora seja muito rara em crianças e em indivíduos de maior idade (> 60 anos) (Noseworthy, Lucchinetti, Rodriguez e Weinshenker, 2000). A exacerbação da doença antes dos 15 anos é extremamente rara e o aparecimento tardio (isto é, após os 40 anos) é normalmente caracterizado por uma rápida progressão do processo degenerativo e uma sobrevivência curta (Bennett *et al.*, 1991).

Estudos em crianças com menos de seis anos de idade, revelaram que a EM pode ser diagnosticada pelos critérios normalmente usados para os adultos, em pacientes muito jovens com surtos precoces, desde que mostrem traços clínicos peculiares e história natural da doença (Ruggieri, Polizzi, Pavone e Grimaldi, 1999).

A esperança média de vida desde a primeira crise da EM está estimada em mais de 30 anos (Bennett *et al.*, 1991) e, 10% dos pacientes não apresentam sinais

disfuncionais por mais de 20 anos após o estabelecimento do diagnóstico definitivo de EM (Noseworthy *et al.*, 2000). Todavia no período de latência, por vezes superior a 10 anos, pode(m) ressurgir o(s) sintoma(s) inicial(ais) da EM, com a possibilidade do aparecimento de outros diferentes no decorrer da doença.

Diversos estudos com utilização da RMN, apuraram que a duração da remissão está relacionada com a duração da inflamação (Leone *et al.*, 2008; O’Riordon *et al.*, 1998) e que os períodos de remissão mais curtos e as exacerbações tendem a deixar o doente mais incapacitado (White, 1990). Por outro lado, assinalam que a idade tem pouco efeito na recuperação, mas que existe uma baixa probabilidade de recuperação em pacientes mais velhos (Leone *et al.*, 2008; Rudick, Lee, Simon e Fisher, 2006). Estes resultados sugerem que a eficiência de re-mielinização pode estar dependente da idade.

As revisões da literatura assinalam, que com o passar dos anos, os doentes com EM sofrem um declínio pequeno mas significativo na sua funcionalidade intelectual, permanecendo todavia, as suas capacidades Verbais menos comprometidas que as Manipulativas (Barroso *et al.*, 2000). Todavia, Montiel-Nava, Pena, González-Pernía, e Mora-La Cruz (2009) num estudo neuropsicológico com seis crianças entre os 6 e 15 anos, não apuraram discrepâncias entre os valores da escala verbal e da escala manipulativa, encontrando-se ambas genericamente comprometidas, pelo que sugerem que o compromisso cognitivo é menos específico nas crianças do que nos adultos.

São vários os factores que retratam o aparecimento de demência em indivíduos com patologia cerebral, como a que ocorre na EM. É comumente aceite que a capacidade cognitiva seja multifactorial e esteja relacionada com a quantidade de neurónios, com a densidade das suas interconexões e o número e sofisticação das suas estratégias para resolver os problemas (Mortimer, 1997). Entre estes factores que poderiam incrementar a reserva cerebral, está o volume cerebral e a sua correlação com o volume do crânio (Reynolds, Johnston, Dodge, DeKosky e Ganguli, 1999). Todavia, confirmou-se que são factores protectores para o desenvolvimento da deterioração cognitiva com ou sem demência. Seguindo esta ideia, também se há descrito que em sujeitos com um menor volume cerebral, a deterioração cognitiva tornar-se-ia mais rápida (Graves *et al.*, 1996; Stern, Albert, Tang e Tsai, 1999), assim como uma relação inversa entre o volume cerebral pré-morbido e a idade de início da patologia cerebral

(Schofield, Mosesson, Stern e Mayeux, 1995), inferindo-se deste modo que, o aumento do número de lesões e o incremento da atrofia cerebral que se instala em paralelo com a progressão na idade nos doentes com EM, é susceptível de um maior compromisso da sintomatologia neuropsicológica.

No mesmo sentido, Ligouri e colaboradores (2000), demonstrou que as alterações clínicas na EM são influenciadas pela idade do doente e não pela idade de início da doença. Contudo, os dados que obtiveram não confirmaram a hipótese de que a idade prematura do início da doença pode ser considerada como um factor de prognóstico favorável.

Este princípio de que o aparecimento precoce das lesões cerebrais remetem para um melhor prognóstico tem sido também questionado para outras patologias de carácter crónico (Kolb e Fantie, 1997), mas mantém-se como regra geral. Os trabalhos experimentais de Kolb e Fantie (1997), sugerem que muitos efeitos das lesões pré-frontais precoces (comuns na EM) podem passar despercebidos nos primeiros anos de vida. Algumas alterações cognitivas e comportamentais decorrentes de lesões frontais podem manifestar-se apenas a partir da adolescência ou até mesmo da idade adulta jovem. O prognóstico para as lesões precoces pode, portanto, não ser tão favorável quanto anteriormente suposto, mas as casuísticas clínicas indicam que a idade é um factor decisivo (Stiles, 2000).

Outros trabalhos mais recentes vêm sugerir que os aspectos degenerativos da fase progressiva da EM podem depender da idade, independentemente dos surtos prévios. Estes estudos mostram também que o curso inicial da doença não influencia substancialmente a idade em que aparecem os marcadores disfuncionais mas, por outro lado, uma idade jovem no início da doença está fortemente correlacionada com um atingimento mais jovem dos patamares da doença, confirmando que, mesmo se é mais demorada para os jovens a acumulação de uma alteração irreversível, eles também ficam disfuncionais mais cedo que os pacientes com início tardio. A idade pode portanto desempenhar um papel importante no estabelecimento do tipo de síndrome neuropsicológica apresentada, considerando-se a EM como uma doença com diferentes fenótipos, em vez de uma entidade irregular de diferentes doenças (Vukusic e Confavreux, 2007).

Prakash e colaboradores (2008) desenvolveram uma meta-análise onde procuram quantificar a magnitude das alterações cognitivas nos indivíduos com EM, analisaram 57 estudos numa totalidade de 3891 participantes, e encontraram que com amostras em que os grupos apresentavam uma constituição idêntica em relação ao género e à escolaridade, quando a idade ultrapassava os 40 anos, esta influenciava significativamente os resultados obtidos nas provas neuropsicológicas, entre os doentes EM e os controlos, mostrando uma deterioração mais acentuada das capacidades cognitivas nos pacientes com mais idade em comparação com os mais novos.

Resumindo, a idade em que se estabelece o início da doença tem uma importância relevante para o desempenho neuropsicológico dos pacientes com EM, uma vez que se confirma que está fortemente correlacionada com a cronologia do atingimento dos patamares da doença, traduzindo um aumento progressivo da carga lesional e que segundo Rosti e colaboradores (2007), à medida que o envolvimento do parênquima cerebral se torna mais difuso, as alterações cognitivas têm tendência a emergir mais rapidamente.

### **3.2.2. Nível educativo**

Sabemos da história do desenvolvimento humano que todo o processo educacional é, do ponto de vista formal, uma aquisição relativamente recente e que as assimetrias no aspecto económico afectam profundamente os grupos sociais, onde ainda relativamente poucos têm acesso a programas educativos correctamente estruturados. Para alguns autores (Manly, Touradji, Tang e Stern, 2003), é já seguro que, sendo a falta de educação escolar o estado natural de todas as pessoas, tal não poderá ser considerado como um factor de influência negativa para o normal desenvolvimento cerebral mas, por outro lado, podemos aceitar que um bom desempenho no plano educativo deverá sustentar-se numa estrutura anatómofuncional normal.

Segundo Dufouil e colaboradores (2003) é substancialmente evidente uma associação entre um nível de escolaridade elevado e uma diminuição da incidência da deterioração progressiva das funções cognitivas. Aprender a ler e a escrever poderá modificar fundamentalmente toda a arquitectura funcional do cérebro, permitindo

compensações activas perante o envelhecimento (Manly *et al.*, 2003). Também o processo de alfabetização pode aumentar a densidade das conexões nervosas no cérebro, da mesma forma como outros factores que formam parte integrante do “ambiente enriquecedor” (Diamond, 1998). No entanto, há que ter em conta que os anos de escolaridade não são a melhor representação para o conceito de rendimento cognitivo, especialmente quando se retratam estudos multiculturais, nos quais a qualidade da educação pode variar amplamente. Esta ideia levou, recentemente, à descrição de que a cultura é o melhor paradigma para descrever a educação, visto representar aquilo a que chamamos de quantidade de tempo dispensado para a escolaridade (Stern, Scarmeas, e Habeck, 2004).

Reforçando este paradigma, Manly e colaboradores (2003) postulam que, enquanto, a experiência educativa contribui para a alfabetização, poder-se-ão obter melhores resultados de alfabetização durante a vida, os quais não são observadas somente durante a escolaridade. Por outro lado, entendem que os anos de escolaridade podem servir como representação do rendimento cognitivo se se definirem como fruto da experiência.

Um factor objecto de grande pesquisa científica actual é o que se prende ao processo de estimulação que leva ao aumento da densidade sináptica e que paralelamente com o maior treino cognitivo, promove a aquisição de melhores estratégias de compensação em presença de defeitos menores (Carnero-Pardo, 2000). Para Carnero-Pardo (2000), são diversos os aspectos que podem interferir positivamente na relação da educação com a neurodegeneração, contribuindo qualitativamente e quantitativamente para estruturar um mecanismo que conceptualmente se traduz na denominada Reserva Cognitiva. Este autor propõe os seguintes:

- A activação provocada pela educação pode melhorar o aporte sanguíneo do oxigénio e da glucose ao cérebro.

- A possibilidade da existência de um processo competitivo na produção de proteínas anormais pela fosforilação no qual a aprendizagem e memória interferem significativamente e consequentemente reduzem o depósito de beta amiloide.

- A activação provocada pela aprendizagem e a memória no processo da homeostasis do cálcio através da estimulação dos receptores do glutamato.



- A possibilidade do aumento dos mecanismos de reparação do ADN pela activação que suporta a educação.

Os mecanismos de suporte desta reserva, poderão segundo Carnero-Pardo (2000), ser de vária ordem, desde os geneticamente determinados aos de tipo ambiental, enquadrando também, embora de forma genérica, os factores com potencial para influenciar o rendimento intelectual dos pacientes com EM.

Do ponto de vista biológico, acredita-se que a escolaridade modula as consequências das alterações da substância branca na cognição. Os pacientes com um alto nível de escolaridade estão mais protegidos contra a deterioração relacionada com os danos vasculares no cérebro (Dufouil *et al.*, 2003). Por outro lado, o mesmo autor afirma que, para indivíduos com baixo grau de escolaridade, a presença de alterações severas da substância branca estão mais significativamente associadas com um menor rendimento cognitivo (Dufouil *et al.*, 2003). Paralelamente há dados que sustentam que nos sujeitos com menor tamanho (volume) cerebral a deterioração cognitiva avança mais rapidamente (Carnero-Pardo, 2000). Os trabalhos apresentados parecem confirmar, portanto, a hipótese de que as manifestações clínicas das desordens cognitivas relativas a lesões cerebrais aparecem mais tarde nas pessoas com maior grau educativo (Dufouil *et al.*, 2003).

São vários os estudos elaborados sobre a influência do nível educativo em diversas patologias que implicam uma neurodegeneração, todavia, como atrás se disse, apenas um reduzido número de investigadores tem abordado esta relação no que diz respeito à EM. Num plano básico ao pretender relacionar o nível educativo com a EM, partimos do princípio que esta última condiciona ou é condicionada pela primeira.

Para além de Cader, Cifelli, Abu-Omar, Palace e Matthews (2006) que realizaram uma tentativa de aproximação ao estudo da reserva cerebral, até à presente data não existem trabalhos científicos que se debrucem nitidamente sobre este tema em relação à EM. Foram Sumowski, Chiaravalloti, Wylie e Deluca (2009) que finalmente desenvolveram essa tarefa, investigando se o efeito negativo da atrofia do cérebro resultante do processo de desmielinização, na eficiência do processamento de informação, poderia ser moderado pela inteligência pré-mórbida. Como resultado, obtiveram que o esperado efeito negativo da atrofia do cérebro sobre o processamento

da informação se revelou atenuado nos sujeitos que apresentavam níveis mais elevados de reserva cognitiva, concluindo-se que estes podiam suportar melhor a neuropatologia associada à EM sem sofrer o prejuízo cognitivo. Segundo os autores estes resultados ajudam a explicar as dificuldades das pesquisas precedentes em encontrar uma correlação segura e compatível entre a atrofia do cérebro e a eficiência do processamento da informação.

No mesmo sentido, Ron, Callanan e Warrington (1991) utilizaram o Teste de Leitura de Adultos (NART) para obterem uma estimativa do funcionamento intelectual pré-mórbido em doentes com diagnóstico definitivo de EM, doentes com lesões clinicamente isoladas e sujeitos normais. Concluíram que a generalidade dos indivíduos com EM não difere neste aspecto da população geral, restando portanto que as diferenças susceptíveis de serem influenciadas pelo nível educativo decorrem após e no curso da própria doença.

Na maioria dos trabalhos realizados neste âmbito com pacientes de EM, o QI de Realização mais baixo é geralmente indiciador do compromisso nas capacidades visuo-construtivas, uma vez que o desempenho nestas provas depende do controlo motor fino, coordenação e velocidade do processamento de informação. Adicionalmente, tendo uma grande ligação com processos visuais, estas capacidades visuo-construtivas, dada a própria natureza da neuropatologia da EM, encontram-se normalmente disruptivas em todos os sujeitos, tanto nos muito como nos pouco escolarizados. Assim sendo, a influência do nível educativo é minimizada pelas condicionantes motoras nos indivíduos com EM.

No nosso estudo preliminar sobre “A influência das variáveis educativas no rendimento intelectual em pacientes com EM” (Góis Horácio, 2004), verificámos que os anos de escolaridade influenciam significativamente a velocidade de processamento da informação mais exigente nos pacientes com EM, tendo-se constatado, por outro lado, que na realização de provas de memória a escolaridade não revelou, uma influência significativamente diferenciadora. Relativamente ao rendimento intelectual os resultados que apuramos são inequívocos na demonstração de que no grupo de pacientes com EM, a escolaridade tem uma influência clara, tanto no QI Total, como no QI Verbal, mas que o mesmo não se verifica no que respeita ao QI Manipulativo. Os aspectos verbais e a forma como são influenciados pela escolaridade nos sujeitos com

EM, reflectem diferenças na quantidade de informação e no grau de assimilação e classificação de objectos, acontecimentos e ideias com que se relacionam no quotidiano. Por fim, na forma como se comporta a escolaridade nos doentes com EM tem significado a capacidade de generalização de conceitos verbais e de número. Do mesmo modo, Nieto Barco e colaboradores, (2008), obtiveram evidências significativas que sugerem um efeito protector do nível educativo sobre os efeitos de deterioração da EM, na fase precoce da sua evolução. Também Bonnet (2006) encontrou que os pacientes com menos anos de educação têm menor desempenho em testes neuropsicológicos de Atenção e Função Executiva (SDMT), de Memória verbal (SRT), (SRT-LTS), (SRT-CLTR) e na Conceptualização (semelhanças - WAIS-R), mantendo uma realização normativa somente nas provas de Fluência Semântica (WLG) e Inibição (go-no-go), enquanto os que com mais anos de educação tem baixos resultados apenas em três testes SDMT, PASAT-2 e Teste de Stroop. Concluiu que o desempenho cognitivo dos de maior educação contrariamente aos de menor educação correlaciona-se fortemente com os parâmetros da RMNf e diminui na medida da severidade da destruição do tecido cerebral. A hipótese mais aceite é a de que também na EM as manifestações das desordens cognitivas relacionadas com lesões cerebrais demoram mais tempo a surgir nos indivíduos com mais escolaridade.

Finalmente, assumindo que a educação como componente fundamental do desenvolvimento humano é uma actividade recente da humanidade, a sua influência sobre a arquitectura celular e a fisiologia cerebral é ainda um campo vasto de investigação das neurociências. No entanto, se controlarmos os aspectos de realização motora e a interferência dos factores étnico-culturais e aceitarmos como variável estável das sociedades modernas a obrigatoriedade do acesso à educação, poderemos desde já prever que a investigação desta condicionante no rendimento neuropsicológico dos pacientes com EM será, a breve prazo, tão estudada quanto as determinantes dos aspectos cognitivos individuais e da generalidade da actividade nervosa complexa.

Em resumo, os achados que apoiam um papel importante do nível educativo na modulação da disfuncionalidade neuropsicológica são passíveis de, a médio prazo, conduzir a construtos capazes de constituir um marcador com validade científica que, a par de outros factores genéticos e ambientais, poderá assumir uma importância capital no desenvolvimento e na caracterização da clínica associada ao desempenho

neuropsicológico na EM. Todavia, e apesar de alguns estudos apontarem no sentido da grande maioria das pessoas com EM não diferir neste aspecto, relativamente à população geral, em que as manifestações das alterações cognitivas susceptíveis de serem provocadas pela carga lesional, surgem mais tardiamente nos indivíduos com mais escolaridade, temos também de considerar como hipótese académica a de que os pacientes com EM se poderão encontrar limitados no seu percurso educativo devido à natureza da doença. Não obstante, actualmente ainda são escassas as investigações que evidenciam o papel do nível educativo na explicitação da afectação neuropsicológica nos pacientes com EM, contudo, estão descritos na literatura trabalhos que destacam uma assinalável influencia no desempenho das provas verbais, principalmente na fluência categorial e nas tarefas mnésicas.

### **3.2.3. Estado emocional**

Autores como Haggerty, Sherrod, Garnezy e Rutter (1994) classificam a doença em geral como um factor de *stress* e afirmam que a acumulação de factores de *stress* pode ter um efeito multiplicador traduzindo-se por estados de *stress* acentuados que levam à ruptura da capacidade de resposta adaptativa do sujeito. Instala-se então um estado de vulnerabilidade à situação traumática ou doença sempre que o indivíduo se sentir envolvido numa intensidade emocional que ultrapasse as possibilidades da sua integração psíquica, ou seja, quando os mecanismos de defesa mobilizáveis não forem suficientes para preservar o sujeito. Sempre que isto acontece o indivíduo fica desorganizado pela intensidade emocional inerente à acumulação de acontecimentos ou dificuldades que no seu conjunto conferem uma intensidade traumática ao contexto de vida. A vulnerabilidade psicológica instala-se sempre que a intensidade de um traumatismo único ou multifactorial coloca em risco o sujeito e a sua capacidade de resposta.

Sobre a sensibilidade ao *stress*, as pesquisas actuais desenvolvidas integrando os resultados das neurociências, baseiam-se na constatação de que o sistema imunitário evolui paralelamente ao sistema nervoso central com o qual estabelece uma interacção cruzada permanente. Estes estudos demonstram que a intensidade dos acontecimentos stressantes e a repetição das fontes de *stress* podem provocar efeitos de habituação do organismo (Anaut, 2005). Assim, parece que o *stress*, por via do SNC, vai influenciar

directamente o sistema imunitário: o *stress* agudo inibe a imunidade ao passo que o *stress* crónico não desempenha a sua função e reforça a imunidade (Besançon *et al.*, 1993).

Para Gold e Irwin (2006) uma evidência crescente sugere que os pacientes com EM que apresentam uma maior desordem depressiva mostram alterações nos marcadores imunológicos, inclusivamente um aumento da actividade da citocina e da inflamação. Sendo que a inflamação do SNC é o marcador principal da EM, os pacientes afectados por esta doença denotam uma alta incidência de depressão, cujos efeitos adversos contribuem para a descompensação do suporte social e interferem na estabilidade laboral que, quando está ligada a um reduzido empenho no tratamento, pode a longo termo comprometer o futuro do doente, estando inclusivamente descrito que a depressão é a determinante mais influente na tentativa de suicídio dos doentes com EM.

Segundo Harel, Barak e Achiron (2007), a prevalência de desregulação afectiva na totalidade dos pacientes EM é de 6,5%, em que 66,6% destes têm comorbilidade psicopatológica, 28,6% sofrem de psicose, 19% de desordem do humor, 14,3% de declínio cognitivo e 4,7% de distúrbio da personalidade.

Koch, Uyttenboogaart, Harten, Heerings e DeKeyser (2008), relata que é tradicionalmente aceite uma prevalência de cerca de 50% de casos de EM com depressão. Uma explicação plausível para esta alta incidência de depressão em pacientes com EM, poderá envolver um dano numa localização particular do SNC que condiciona a comunicação entre áreas corticais com função relevante na regulação dos aspectos emocionais. Pujol, Bello, Deus, Mati-Vilalta e Capdevila (1997) reportam uma associação específica de lesões na substância branca supra-insular e os sintomas depressivos. Mais recentemente lesões hipointensas em T1 (RMN) nas regiões superiores dos lobos frontais e parietais, foram consideradas como predictoras de depressão (Feinstein *et al.*, 2004). Estes investigadores encontraram lesões de grande volume em áreas médias e inferiores pré-frontais esquerdas em T2 (RMN). Outros estudos também mostram maior atrofia frontal em pacientes com EM e depressão (Wolinsky, 2005).

O desenvolvimento da pesquisa em neurofisiologia e neuroimagem tem

permitido ampliar o conhecimento das bases neurais dos processos envolvidos nas emoções, a partir da caracterização e da investigação sobre o sistema límbico. Sabe-se, com base em diferentes resultados, que há uma profunda integração entre os processos emocionais, os cognitivos e os homeostáticos, razão pela qual a sua identificação é de grande importância para a compreensão das respostas fisiológicas do organismo perante as diferentes situações enfrentadas pelo indivíduo. Assim, reconhece-se que as áreas cerebrais envolvidas no controle motivacional, na cognição e na memória fazem conexões com diversos circuitos nervosos, os quais, através de seus neurotransmissores, promovem respostas fisiológicas que relacionam o organismo ao meio (sistema nervoso somático) e também à inervação de estruturas viscerais (sistema nervoso visceral ou da vida vegetativa) importantes à manutenção da constância do meio interno (homeostasia) (Esperidião-Antonio, *et al.*, 2008).

Lesões no cortex pré-frontal ventromedial (CPFVM) causam prejuízo na capacidade de tomar decisões, geralmente caracterizado por incapacidade de adoptar estratégias de comportamento adequadas às consequências de atitudes tomadas. O CPFVM e o córtex orbitofrontal (COF) mantêm uma importante relação com a amígdala contribuindo para a tomada de decisões. Acredita-se que essas regiões corticais recebam aferências da amígdala – as quais representam o valor motivacional dos estímulos – integrando-os e promovendo uma avaliação do comportamento futuro que será adoptado (Abu-Akel, 2003). Mais recentemente foi descrito que o córtex cingulado anterior (CCA) e o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) detêm as bases neurais da performance de tarefas concomitantes de execução central; torna-se assim possível a realização de duas tarefas em simultâneo. Os resultados mostram que os processos cognitivos são modulados pelo CCA no mesmo hemisfério, sendo que o CCA é provavelmente a estrutura melhor posicionada para conectar informações dentro do cérebro; dessa forma, ele inclui conexões recíprocas importantes para o sistema motor e o sistema das emoções. O CPFDL participa nas situações executivas, na coordenação dos processos cognitivos concorrentes e na atenção, na selecção das tarefas relevantes. Postula-se que uma parte importante da capacidade de modulação dos factores emocionais nos humanos, seja resultado de uma integração funcional entre o sistema de alerta baseado no CCA e o sistema executivo baseado no CPFDL (Kondo, Osaka e Osaka, 2004).

Em sequência do acima exposto, as alterações cognitivas evidentes na EM surgem com uma grande probabilidade de ser acompanhadas de sintomas emocionais e manifestações psiquiátricas (distúrbios emocionais, psicose e alterações da personalidade, depressão, psicose maníaco-depressiva, episódios maníacos, euforia, labilidade emocional e ideação suicida). Supôs-se que estas dificuldades de cariz emocional teriam a sua origem numa extensa desmielinização subfrontal bilateral, com calcificações que isolam as regiões límbicas e diencefálicas do controlo pré-frontal (Rao *et al.*, 1991). Contudo, isto ainda não foi verificado imageologicamente. Salienta-se também que os episódios maníacos podem ser precipitados pela ACTH e prednisona que são, por vezes, utilizadas para tratar sintomas da EM durante as exacerbações (Rao *et al.*, 1991).

Hutchinson, Stack e Buckley (1993) concluíram que o aumento da evidência das desordens afectivas que ocorrem conjuntamente à EM indica que estas têm uma natureza orgânica devido ao processo da doença. Os estudos até à data apontam para uma correlação entre os sintomas depressivos, a incapacidade e a falta de suporte social, enquanto os episódios depressivos parecem ser o resultado de lesões estruturais (Garland e Zis, 1991).

Nieto-Barco e colaboradores (2008), num estudo realizado sobre a relação entre o estado emocional e o desempenho cognitivo dos pacientes com EM, obtiveram que 42,3% dos sujeitos apresentavam depressão ligeira e aproximadamente 8% apresentava depressão moderada-severa. Provaram também que os pacientes com alterações da velocidade de processamento mostravam um maior nível de depressão e que o estado emocional diferencia os pacientes segundo a afecção ou conservação da memória e da aprendizagem.

Segundo Deloire e colaboradores (2006), a tomada de decisão perante as tarefas cognitivas, é um processo que se encontra em estreita dependência com a leitura emocional subjectiva que o indivíduo realiza em função da vivência das respostas motoras e autonómicas do seu dia-a-dia pelo que as queixas cognitivas dos pacientes com EM, são influenciadas pela depressão e fadiga inerentes à doença e não reflectem claramente o desempenho cognitivo.

Resumindo, do ponto de vista neuropsicológico o processamento lento está correlacionado com níveis significativos de depressão (Nieto-Barco *et al.*, 2008), e simultaneamente com fadiga, baixa fluência verbal, reduzida memória de dígitos e baixa capacidade de evocação da informação visuo-espacial (Diamond, Johnson, Kaufman e Graves, 2008). Depressão e fadiga física têm, deste modo, uma grande influência na associação entre a velocidade de processamento e tarefas cognitivas mais exigentes.





## **II.- PLANEAMENTO EMPÍRICO**

---

Este estudo situa-se no campo das neurociências, mais precisamente no da Avaliação Neuropsicológica no domínio das doenças neurológicas desmielinizantes. A pertinência desta investigação prende-se com a necessidade sentida de estudar uma população cada vez maior de sujeitos com EM, cujo comportamento não reflecte uma diferenciação precisa, constante e significativa em relação a outros sujeitos do seu grupo etário e do mesmo meio sócio-cultural.

Como tem vindo a ser descrito pela maioria dos autores, a EM distribui-se de forma muito assimétrica quanto ao género, com uma incidência francamente maior nas mulheres relativamente aos homens, numa proporção aproximada de 3 para 1 (Chiaravalloti e DeLuca, 2008). Também a nossa experiência mostrou que o número de mulheres com EM que recorre à consulta de neuropsicologia com queixas subjectivas de alterações das funções cognitivas era claramente superior ao dos homens. Assim, decidimos estudar de forma separada o grupo feminino, já que outros autores também se têm referido a diferentes tipos de afecção da doença em função do sexo (Antulov *et al.*, 2009).

Relativamente aos diversos tipos em que se classifica a doença, aquele que apresenta sem dúvida um peso maior (80% dos casos) é o Surto-Remissão (EMsr) (Iuliano *et al.*, 2008), pelo que achámos pertinente abordar as alterações cognitivas na vertente de maior incidência na população geral e, particularmente, nas mulheres portuguesas.

Empiricamente, estas doentes apresentam ao nível familiar e micro-social, um adequado desempenho das tarefas concretas de âmbito vivencial, sendo normalmente eficazes face aos acontecimentos que implicam soluções práticas e imediatas, o que leva frequentemente à desvalorização das queixas susceptíveis de uma interpretação mais subjectiva. Todavia, tem-se constatado que a intervenção nestes casos se torna tanto mais difícil quanto mais tarde se intervém uma vez que, em algumas situações, os compromissos cognitivos evoluem com a doença (Summers *et al.*, 2008) mostrando-se elevados e agravados pela interferência dos estigmas sociais e por factores frustracionais consideráveis. Tornou-se também evidente na nossa prática que as mulheres com EM manifestavam atitudes demissionárias perante tarefas mais complexas, distanciando-se progressivamente quer dos trabalhos que exigiam maior diferenciação intelectual quer das actividades sociais, o que as levava, por vezes, a uma descompensação emocional e até a uma desestabilização do envolvimento familiar.

Como temos vindo a assinalar, empiricamente as mulheres com EMsr podem apresentar diversas alterações no âmbito neuropsicológico. De facto, no que respeita à sua incidência, a revisão da literatura revela que, na população com EM, cerca de 40% a 65% manifestam as referidas alterações, porém esta percentagem pode variar entre 0 e 90% segundo outros autores (Andreu-Català *et al.*, 2008; Arango-Lasprilla, *et al.*, 2007; Arnett e Forn, 2007; Calabrese, *et al.*, 2007; Claesson *et al.*, 2007; DeLuca *et al.*, 2008; Genova *et al.*, 2009; Kalmar, *et al.*, 2008; Matcau *et al.*, 2008; Negreiros *et al.*, 2008; Parmenter *et al.*, 2007; Potagas *et al.*, 2008; Prakash *et al.*, 2008; Rao *et al.*, 1991; Roca *et al.*, 2008; Summers *et al.*, 2008; Wolinsky, 2005). Estas alterações podem dever-se às características da própria doença, outras podem estar determinadas pela estrutura intelectual e personalidade da paciente, e ainda outras podem estar influenciadas pelo seu contexto sócio-demográfico. Contudo, da análise da literatura científica não fica claro se se pode ou não considerar a existência de um perfil de afecção neuropsicológico próprio da EMsr, quais e em que medida as variáveis ambientais e demográficas condicionam os aspectos cognitivos e como a progressão da doença e o tratamento que lhe está associado se expressa do ponto de vista neuropsicológico. Por isso pensamos ser essencial desenvolver estudos que, de uma forma mais objectiva, procurem perfilar as características das mulheres com EM mais vulneráveis e em fases mais precoces da doença, assim como esclarecer o papel que as alterações cognitivas podem assumir no diagnóstico e tratamento destas pacientes.

O presente trabalho posiciona-se nesta linha de orientação e constitui-se como um estudo neuropsicológico transversal com mulheres portuguesas que sofrem de EM surtos-remissão (EMsr). Com esta pesquisa, em primeiro lugar, procurou-se avaliar o rendimento neuropsicológico tomando como referência um grupo de controlo de mulheres saudáveis com as mesmas características sócio-demográficas e sem história de doença neurológica. Numa segunda etapa, pretendeu-se determinar a presença de afecção neuropsicológica e estabelecer os grupos de mulheres com ou sem deterioração cognitiva, bem como analisar a prevalência e natureza dessa afecção no sentido de se contribuir para um melhor entendimento sobre a afecção neuropsicológica nestas pacientes e que, até à data, não se encontra referenciado na literatura. Para tal e em relação à prevalência, além de determinar a taxa de deterioração neuropsicológica, pretendeu-se também, adicionar uma vertente inovadora a esta investigação, estudando os distintos graus e níveis de afecção neuropsicológica que apresentam as mulheres com EM. No que respeita à natureza da afecção, utilizou-se também um enfoque inovador, no qual se planeou estabelecer um padrão de afecção neuropsicológica, determinando a percentagem de casos que apresentam um rendimento deficitário em cada uma das tarefas que compõem a bateria de testes neuropsicológicos, assim como determinar a extensão ou magnitude da deterioração neuropsicológica especificando a percentagem de casos que apresentam deterioração num determinado número de testes. Finalmente, para continuar o aprofundamento da compreensão da doença, procurou-se determinar as características sócio-demográficas e clínicas das mulheres com EM estudando a sua capacidade preditiva de deterioração neuropsicológica. Para se levar a cabo estes objetivos, as variáveis foram constituídas em dois grupos:

1) variáveis associadas à doença: número de anos que decorreram após o diagnóstico e que tradicionalmente é encarado como o principal predictor do agravamento da patologia neuropsicológica; número de surtos a que estiveram sujeitas, embora este seja difícil de precisar devido a, frequentemente, estar dependente da avaliação subjectiva das próprias pacientes; tratamento segundo a medicação que estão a fazer, que em geral no capítulo das suas possíveis condicionantes neuropsicológicas, não é levado em conta pelo médico que o prescreve;

2) variáveis associadas às pacientes: idade no momento do exame, que actualmente, devido a uma certa vulgarização da informação sobre o compromisso

cognitivo no idoso, é em muitos casos relativizada ou inflacionada na sua importância; grau de escolaridade, que naturalmente estimamos ir influenciar os aspectos básicos do funcionamento neuropsicológico; e a sua capacidade intelectual pré-morbida.

Deste modo, pretendemos replicar os dados existentes na literatura sobre o modo como a EM condiciona o rendimento neuropsicológico, avaliar a prevalência e a natureza das alterações neuropsicológicas encontradas e analisar a influência das variáveis clínicas e sócio-demográficas na deterioração neuropsicológica. Pensamos, que se estabelecermos uma caracterização do perfil e da extensão da deterioração neuropsicológica nas mulheres com EMSr, conseguiremos trazer um aspecto inovador neste tipo de estudos. Em última instância, com esta investigação pretendemos contribuir para um melhor conhecimento das alterações neuropsicológicas associadas à EM e, possivelmente, antecipar com mais segurança o futuro desempenho destes doentes do ponto de vista cognitivo e, consequentemente, dispor de informação que possa ser utilizada para melhorar a sua qualidade de vida.

## **1. OBJECTIVOS**

Como objectivos da investigação foi planeado:

1. Determinar o rendimento neuropsicológico de mulheres com EMSr.
2. Analisar a afecção neuropsicológica de mulheres com EMSr. Este objectivo geral concretiza-se nos seguintes objectivos específicos:
  - a) Estudar a prevalência da deterioração neuropsicológica;
  - b) Estudar a natureza da deterioração neuropsicológica.
3. Analisar a influência de variáveis clínicas e sócio-demográficas na deterioração neuropsicológica. Este objectivo geral também se concretiza nos seguintes objectivos específicos, nomeadamente:
  - a) Determinar as características clínicas e sócio-demográficas das mulheres com EMSr que apresentam deterioração neuropsicológica;
  - b) Determinar a capacidade preditiva de deterioração neuropsicológica de algumas variáveis clínicas e socio-demográficas.



### **III.- MÉTODO**

---

#### **1. SUJEITOS**

Para levar a cabo esta investigação foi seleccionada uma amostra de 94 mulheres que participaram voluntariamente no estudo, dando o seu consentimento informado. Estas mulheres foram distribuídas em dois grupos: um formado por 53 mulheres com diagnóstico de Esclerose Múltipla surtos remissão (EMsr) e um outro grupo, de controlo constituído por 41 mulheres saudáveis e sem história de doença neurológica.

O grupo com EMsr a estudar é constituído na sua maioria por sujeitos residentes no concelho de Lisboa, mais concretamente, mulheres que recorrem à consulta de EM do serviço de Neurologia do Hospital de Egas Moniz (HEM) de Lisboa. O diagnóstico de EMsr baseou-se na informação dos profissionais de saúde e foi estabelecido em função dos dados clínicos, laboratoriais e radiológicos recolhidos na consulta por médicos neurologistas com dedicação específica à vertente das doenças desmielinizantes.

O grupo de controlo foi escolhido maioritariamente entre as auxiliares de acção médica, as funcionárias administrativas e as técnicas de diagnóstico e terapêutica do HEM. Para manter a similaridade relativamente a factores como a idade e o nível educativo entre este grupo e o com EM, a selecção dos indivíduos controlo foi efectuada após se ter estabelecido a amostra de doentes a investigar.



Incluíram-se nesta amostra apenas as pacientes com diagnóstico de EMSr que não apresentavam outras patologias neurológicas congénitas ou adquiridas, transtornos psiquiátricos, consumo de drogas ou álcool, deficiências auditivas ou visuais não corrigidas. Pacientes com alterações motoras muito evidentes ou impeditivas do desempenho das tarefas da vida diária, não foram seleccionadas para este estudo, uma vez que a sua participação ficaria condicionada pela dependência de terceiros, o que poderia constituir uma variável comprometedora da homogeneidade da amostra. Os anos de evolução da doença foram anotados mas não constituíram factores de exclusão dado que esta vertente fazia também parte do nosso estudo.

A amostra foi construída de forma aleatória e representativa segundo o critério de incidência de casos de EM entre a população geral. Integrava indivíduos apenas do sexo feminino uma vez que, tal como já foi referido anteriormente, a incidência de EM em mulheres é três vezes superior à dos homens.

Foram considerados factores como a disponibilidade pessoal e intelectual dos familiares próximos para responderem adequadamente a questionários de elementos e dados qualitativos, assim como a possibilidade de mobilização dos sujeitos a estudar, dado que alguns estão deslocados em zonas afastadas da área de influência do hospital e por aconselhamento médico, em função da imprevisibilidade da EM, estão impedidos de conduzir.

No que se refere à parametrização da idade cronológica, foi tido em conta que a incidência da EM é prevalente entre a terceira e a quinta década de vida, sendo mais rara antes dos 20 anos e após os 50 anos (Marrosu, 2007). A nossa amostra de doentes com EMSr cumpria globalmente esse mesmo critério proporcional, com 7 sujeitos com menos de 30 anos de idade (16,3%), 25 entre os 30 e os 50 anos (58,1%) e 11 com mais de 50 anos (25,6%). Quanto ao Grupo de Controlo tínhamos 4 indivíduos com menos de 30 anos (9,8%), 28 entre os 30 e os 50 (68,2%) e 9 com mais de 50 anos (22%). As características demográficas e clínicas da amostra encontram-se apresentadas quando forem mostrados os dados e resultados no Capítulo IV.

## **2. MATERIAL**

A avaliação de cada sujeito compreendeu uma entrevista semi-estruturada sobre os aspectos sócio-demográficos, clínicos e de autonomia funcional e a aplicação de uma bateria de provas neuropsicológicas desenhada para este estudo.

### **Valoração sócio-demográfica e clínica**

Aplicou-se um questionário a cada paciente onde se recolheu, em auto-avaliação, a informação sobre o seu perfil sócio-demográfico, variáveis médicas e neurológicas, assim como as relacionadas com a história da doença. A informação clínica assim obtida foi confirmada, consultando os processos clínicos do hospital. A finalidade principal deste registo foi a de estabelecer um controlo sobre estas variáveis e garantir uma descrição tão exaustiva quanto possível da amostra.

### **Avaliação neuropsicológica**

As provas que compõem a bateria de avaliação neuropsicológica desenhada para este estudo foram escolhidas por se terem mostrado sensíveis à deterioração neuropsicológica nos pacientes com EM, em variadíssimos estudos recentemente publicados. Na Tabela 5 apresenta-se a lista de testes utilizados e as funções cognitivas avaliadas.

**Tabela 5: Testes utilizados e funções cognitivas que avaliam**

Função	Teste Neuropsicológico
Atenção, Velocidade de Processamento, Memória de Trabalho e Rastreio Mental	<ul style="list-style-type: none"> <li>PASAT: Tarefa de Adição Auditiva Serial e Compassada</li> </ul>
Memória Verbal e Aprendizagem	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prova de Memória Selectiva: SRT</li> </ul>
Memória Espacial	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prova de Memória Espacial: 7 / 24</li> </ul>
Raciocínio	<ul style="list-style-type: none"> <li>WAIS-R: Informação, Compreensão, Semelhanças, e Ordenar Figuras</li> </ul>
Funções Executivas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fluência Fonética: FAS</li> <li>Stroop: Teste de Cores e Palavras</li> <li>BADS: Teste do Mapa do Zoo</li> <li>Teste de Classificação de Cartas de Wisconsin (WCST)</li> </ul>
Linguagem	<ul style="list-style-type: none"> <li>WAIS-R: Vocabulário</li> <li>Fluência Fonética: FAS</li> </ul>

As provas utilizadas que a seguir se expõem, explicitando-se as medidas recolhidas em cada teste, apresentam-se pela ordem em que figuram na tabela 5:

1- Tarefa de adição auditiva serial e compassada: PASAT, (Gronwall, 1977).

Esta prova avalia a atenção sustentada e a velocidade de processamento de informação. A aplicação exige a utilização de um leitor áudio e constitui-se de duas partes. Na primeira o examinador instrui o sujeito para atender a uma gravação onde vai ouvir uma série de números com um único dígito, apresentados a uma velocidade de 1 em cada 3 segundos. Pede-se que ouça os primeiros 2 dígitos, some-os, e diga a resposta. Quando ouvir o número seguinte deve somá-lo ao que ouviu imediatamente antes e continuar a somar o número seguinte ao número precedente. O examinador

deverá dar exemplos e repetir as instruções até que o sujeito compreenda a tarefa.

Na segunda parte procede-se de modo idêntico à primeira mas alertando o sujeito para o facto de os números surgirem agora um pouco mais rapidamente de 2 em 2 segundos. O número correcto de respostas é registado para o teste em condições mais fáceis (3 s) e para o que tem condições mais difíceis (2 s), obtendo-se assim duas pontuações (PASAT a: 3”, e PASAT b: 2”).

## 2- Prova de memória selectiva (SRT) (Buschke e Fuld, 1974).

Avalia a aprendizagem, a evocação a curto e a longo termo, e a consistência da evocação a longo termo. É uma prova de aprendizagem com uma lista de palavras que estabelece a distinção entre a recuperação de memória a curto e longo prazo. São efectuadas 6 provas de aprendizagem. A lista de palavras consiste em substantivos derivados das normas de Pavio e colaboradores (1968), conforme o citado por Buschke e Fuld (1974). Cada palavra tem 10 letras ou menos e tem uma frequência maior do que 1. As listas são equivalentes na base de normas de frequência de palavra (Kucera e Francis, 1967) e facilidade de relembrar espontaneamente (Christian, Bickeley, Tarka e Clayton, 1978).

O SRT é aplicado após uma fase de instrução em que o examinador descreve os procedimentos da prova, e, depois lê em voz alta a lista de 12 palavras à velocidade de 1 palavra em cada 2 segundos. Pede-se ao sujeito que recorde as palavras. Registam-se as respostas correctas pela ordem em que são recordadas e as confabulações são anotadas à margem. De seguida, o examinador lê apenas as palavras que o sujeito não conseguiu recordar na prova anterior e pede-lhe que tente dizer todas as palavras da lista, mesmo que já as tenha dito antes. Esta apresentação repete-se por 6 vezes e o examinador regista a ordem pela qual o sujeito se recorda das palavras. Intrusões (confabulações) de palavras que não constam da lista são igualmente registadas.

A retenção a longo prazo (LTS – *Long Term Storage*) define-se como qualquer palavra que é espontaneamente recordada, sem ajuda, e é identificada com duas recordações sucessivas. Considera-se que uma palavra está em LTS em todas as apresentações subsequentes independentemente do sujeito se lembrar dela. A pontuação

consiste na soma das palavras consideradas em retenção a longo prazo em cada uma das apresentações e o resultado final é a totalidade dos 6 ensaios, que é a pontuação que se regista para este estudo.

- Recordação tardia do SRT: Avalia a capacidade para reter e evocar dados auditivo-verbais após interferência. Em continuidade com a prova de memória verbal selectiva e após um período de 20 minutos de intervalo pede-se ao sujeito que recorde a lista de 12 palavras que o examinador lhe leu na primeira parte da prova. Registam-se as respostas correctas pela ordem em que foram recordadas e a sua soma traduz o valor da recuperação consistente a longo prazo (CLTR) e é a pontuação que se regista nesta investigação.

3- Prova de Memória Espacial (7 / 24) (Barbizet e Cany, 1968). Esta tarefa avalia:

- a) Aprendizagem visuo-espacial (conjunto A);
- b) Susceptibilidade da interferência proactiva (conjunto B);
- c) Susceptibilidade da interferência reactiva (conjunto A);
- d) Consistência da reprodução a longo termo (conjunto A).

Os procedimentos consistem em o sujeito procurar construir num tabuleiro de quadrículas (conjunto A), com as peças respectivas, um desenho que lhe é mostrado durante 10 segundos. As peças marcadoras incorrectamente colocadas são pontuadas como confabulações. Mostra-se-lhe o mesmo desenho e repete-se a operação num total de 5 provas de aprendizagem. Se o sujeito dispuser correctamente as 7 peças sem confabulação em 2 provas consecutivas, as provas restantes são cotadas como uma pontuação perfeita de 7.

Seguidamente mostra-se ao sujeito um desenho diferente (conjunto B) e procede-se de maneira idêntica às provas anteriores, porém, apenas uma vez. Regista-se, e pede-se ao sujeito que volte a realizar o primeiro desenho que repetimos várias vezes atrás (conjunto A). Registam-se as respostas correctas e as confabulações como anteriormente.

Para a pontuação final assinala-se o total de respostas correctas nas provas 1 a 5

do conjunto A (7/24: a), o número de respostas para o conjunto B (7/24: b), mais o número correcto de respostas para recordar o conjunto A (7/24: c).

- Recordação tardia do SRT: Avalia a capacidade para reter e evocar dados auditivo-verbais após interferência. Tal como na prova anterior (LTS), após um período de espera de aproximadamente 14 minutos apresenta-se ao sujeito o quadro em branco e 9 peças marcadoras e pede-se que ele reproduza outra vez o conjunto A (7/24: d), aquele que repetiu várias vezes na prova de memória espacial. Registam-se as respostas correctas e as confabulações como anteriormente.

4- Escala de inteligência para adultos de Wechsler Revista (WAIS-R) (Wechsler, 1997). Utilizaram-se os seguintes subtestes:

- *Informação*. Composto por 28 perguntas com as quais se avalia a quantidade de informação do sujeito.
- *Compreensão*. São propostas situações através das quais se avalia o grau de apreciação da experiência passada aplicada a situações do quotidiano e de integração da cultura, sobretudo dos juízos morais e éticos. Consta de 12 perguntas de tipo aberto, 14 de senso comum e raciocínio prático, e 3 provérbios que o sujeito tem de explicar.
- *Semelhanças*. É um teste de formação verbal de conceitos que avalia a habilidade para assimilar e classificar diferenças entre objectos, acontecimentos e ideias. Requer compreensão e capacidade de pensamento associativo. Pede-se ao sujeito que explique o que têm em comum uma série de pares de palavras que lhe são apresentadas.
- *Vocabulário*. Consta de 40 palavras apresentadas em ordem de dificuldade crescente, em que o sujeito tem de expressar o seu significado. Permite avaliar a capacidade de classificação e conceptualização verbal. A pontuação obtida nesta prova é também utilizada para calcular o nível pré-mórbido do sujeito.
- *Ordenar Figuras*. São apresentados aos sujeitos vários cartões que compõem 11 estórias. Estes cartões contendo os desenhos da estória são colocados de forma desorganizada e pretende-se que o sujeito os recoloca na ordem de sequência respectiva de modo a que faça sentido.

As quatro primeiras sub-provas servem para realçar as diferenças entre os sujeitos quanto ao grau de aquisição e utilização da linguagem e raciocínio sendo a última aquela que permite avaliar a inteligência manifesta na realização de tarefas de tipo perceptivo não verbal. No presente trabalho usámos apenas as sub-provas: Informação, Compreensão, Sequências, Vocabulário e Ordenar Figuras, que, atendendo à literatura (Zivadinov *et al.*, 2001), são as mais pertinentes para o estabelecimento dos critérios relativos à consistência do desempenho cognitivo no ciclo de vida do indivíduo adulto com EM.

5- Prova de Fluência Verbal (FAS) (Benton e Hamsher, 1978).

As tarefas de fluência verbal demonstraram ser medidas sensíveis de disfunção cognitiva numa ampla gama de população com lesão cerebral e pretende avaliar tanto a fluência verbal como a perseveração verbal. Consiste em pedir ao sujeito que durante 1 minuto diga o máximo de palavras que puder e que comecem com a letra do alfabeto (F, A ou S) fornecida pelo examinador. Tem regras muito precisas que o sujeito deve cumprir, como só usar uma forma da palavra e não dizer nomes nem números. As respostas registam-se na folha de protocolo e são utilizadas as 3 letras: o “F”, o “A” e o “S”. O número de respostas admissíveis é somado. A pontuação final consiste na soma do número total de palavras que o sujeito nomeia em cada letra.

6- Stroop – Teste de Cores e Palavras (Golden, 2005).

Esta prova avalia a flexibilidade cognitiva, a resistência à interferência de estímulos externos e é sensível às disfunções cerebrais. A prova é constituída por 3 partes inscritas em 3 páginas respectivas, cada uma delas contendo 100 elementos, distribuídos em cinco colunas. Compõem-se de três lâminas:

- Na primeira lâmina, o sujeito tem que ler as palavras: vermelho, verde e azul impressas em tinta preta e dispostas aleatoriamente em colunas.
- Na segunda, deve nomear a cor da tinta com que estão impressos os símbolos “XXX”.

- Finalmente, na terceira lâmina aparecem as palavras: vermelho, verde e azul, escritas com tintas destas cores. O sujeito deve dizer a cor da tinta sem ter em conta o significado da palavra.

Esta prova tem a duração de aproximadamente 5 minutos (45 segundos para cada página) e pode ser aplicado a sujeitos dos 7 aos 80 anos. Obtém-se uma pontuação por cada lâmina, que consiste no número de elementos lidos em 45 segundos. Também se calcula uma pontuação de interferência com base na pontuação obtida em cada lâmina.

7- Subteste do Mapa do Zoo da Bateria para a Avaliação de Conduta da Síndrome Disexecutiva (*Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)*), (Wilson, *et al.*, 1996).

Esta é uma prova do funcionamento executivo e as instruções resumem-se praticamente a uma descrição dos elementos que a constituem e do seu objectivo final, deixando para o sujeito todos os aspectos procedimentais. Consiste em colocar o Mapa do Zoo e as regras da versão 1 em frente ao sujeito e pedir-lhe que faça um percurso à volta do Zoo para visitar todos os lugares que aparecem nas instruções (assinalar). Depois de ler as instruções em voz alta deve começar na entrada (assinalar) e terminar no piquenique (assinalar). Pode utilizar os caminhos sombreados (assinalar) as vezes que quiser, mas os não sombreados apenas uma vez (assinalar). Também só poderá utilizar uma vez o passeio dos camelos, e isto significa que se utilizar apenas uma parte deste passeio, mais tarde não poderá utilizar a outra.

Depois de o sujeito terminar a versão 1, esta é substituída pela versão 2 e pede-se-lhe que imagine que, no dia a seguir, regressa ao zoo para uma nova visita, mas desta vez as instruções nomeiam exactamente a sequência dos locais a visitar. Registam-se os tempos (de planificação e total da realização), tal como para a versão 1. A pontuação é simples atribuindo-se 1 ponto por cada local correctamente visitado; contabilizam-se os erros e subtraem-se ao somatório da pontuação directa. Por fim, a partir desta pontuação, obtém-se o valor do perfil de pontuação total.



8- Teste de Classificação de Cartas de Wisconsin (WCST) (Heaton, Chelune, Talley, Kay e Curtiss, 1993).

A WCST é considerada uma prova das funções executivas por excelência e requer, por parte dos sujeitos a capacidade de desenvolvimento de estratégias apropriadas à resolução de problemas através do feedback do ambiente. Considera-se uma medida sensível às funções frontais. A prova é constituída por 4 cartões estímulo e 128 cartões de resposta de várias formas (círculos, cruzeiros, triângulos e estrelas), cores (verde, azul, vermelho e amarelo) e números distintos de figuras (um, dois, três e quatro).

Tal como no Zoo, a administração desta prova baseia-se em instruções muito simples. O sujeito deve emparelhar os cartões de resposta com os cartões estímulo, deduzindo os critérios para uma correcta realização, a partir da informação que lhe é proporcionada pelo examinador em cada ensaio. Nesta prova obtêm-se múltiplas pontuações ligadas a diferentes processos cognitivos. Neste estudo utilizam-se as seguintes pontuações:

- a) Número de categorias completas;
- b) Percentagem de erros;
- c) Percentagem de erros perseverativos (persistência em responder segundo um critério incorrecto);
- d) Percentagem de erros não perseverativos;
- e) Percentagem de respostas de nível conceptual (eficácia conceptual);
- f) Número de falhas em manter a categoria (incapacidade para manter uma estratégia adequada).

### 3. PROCEDIMENTO

Para a selecção da amostra os colegas neurologistas foram sensibilizados sobre a necessidade de cativar os casos cuja etiologia configurasse a EMSr. De seguida, conversou-se com os doentes e familiares para explicar claramente o trabalho, quer no que se refere a toda a sequência metodológica, quer ao interesse prático dos resultados a obter. Deste modo quisemos envolver, interessar e garantir a disponibilidade de todas as partes incluídas, sem a qual um trabalho desta natureza não seria exequível.

Todos os sujeitos envolvidos manifestaram o seu acordo em participar no estudo mediante consentimento informado, tendo-se comprometido a comparecer no gabinete de neuropsicologia em horários combinados durante o processo de avaliação até à sua conclusão. Cada caso iniciou-se com uma primeira sessão para recolha e confirmação de informação relevante para os critérios da amostra e recolha da anamnese.

As sessões seguintes foram constituídas pelos procedimentos inerentes à própria avaliação de acordo com o protocolo estabelecido e as normas de aplicação indicadas para cada prova. Todos os sujeitos estiveram submetidos a condições idênticas do ponto de vista técnico e ergonómico em três sessões de 50 minutos de duração. Seguidamente, apresenta-se na Tabela 6 a sequência de aplicação das provas.

**Tabela 6: Sequência de aplicação das provas**

- 1) Prova de Memória Selectiva (SRT)
- 2) Prova de Memória Espacial (7 / 24)
- 3) Prova de Fluência Verbal (FAS)
- 4) PASAT: Tarefa de Adição Auditiva Serial e Compassada
- 5) Recordação tardia do SRT
- 6) Recordação tardia do 7 / 24
- 7) Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler (WAIS-R) – sub-testes de Informação, Compreensão, Semelhanças, Vocabulário e Ordenar Figuras
- 8) Stroop: Teste de Cores e Palavras
- 9) Teste do Mapa do Zoo
- 10) Teste de Classificação de Cartas de Wisconsin (WCST)

Para além de registar o rendimento dos sujeitos em cada uma das provas, foram tidos em conta os aspectos qualitativos da exploração relacionados com as suas reacções perante a situação de exame, a forma como abordaram os diversos problemas propostos, a expressão dos seus sentimentos e as opiniões sobre o seu rendimento, o estado emocional e a sua interacção com o examinador. Foi também tido em consideração um controlo muito atento sobre os níveis de fadiga dos pacientes, tendo-se optado por efectuar períodos de descanso entre tarefas procurando manter os níveis de concentração e evitar interrupções abruptas que levassem à descontinuidade das provas.

Por último, a informação obtida foi codificada para que não fosse possível a associação entre os resultados e os dados pessoais dos sujeitos. Deste modo, os dados recolhidos permanecem anónimos e toda a informação recebida foi tratada confidencialmente.

## **IV.- ANÁLISE DE DADOS E RESULTADOS**

---

Para dar resposta aos objectivos propostos levámos a cabo diversas análises de dados, empregando para isso o pacote estatístico SPSS para Windows versão 15.0 (SPSS, Inc., 2006).

### **1. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS**

No sentido de se comprovar a existência de diferenças significativas nas variáveis socio-demográficas e clínicas entre os dois grupos da amostra, realizámos diversas análises inferenciais utilizando os habitualmente indicados teste estatístico “*t student*” e a prova do “ $\chi^2$  Qui-quadrado”. Os resultados obtidos revelaram que não existem diferenças estatisticamente significativas nas variáveis “idade cronológica” [ $t(92) = 0.55$ ;  $p > 0.05$ ] e “anos de escolaridade” [ $t(92) = -1.39$ ;  $p > 0.05$ ]. Por outro lado, foram significativas as diferenças entre a distribuição dos grupos de EMSr que tomavam Interferon Beta e daqueles que faziam outra terapêutica [ $\chi^2(1) = 8.32$   $p < 0.05$ ]. Na tabela 7 apresentam-se as pontuações médias e desvio padrão dos dois grupos que compõem a amostra para estas variáveis.

**Tabela 7: Características sócio-demográficas e clínicas da amostra**

	<b>EMSr</b> (N = 53)	<b>Controlo</b> (N = 41)	<b>t</b>
Idade (Média (DP))	42,02 (10,13)	40,85 (10,01)	0,55 n.s.
Anos de escolaridade (Média (DP))	10,40 (4,65)	11,73 (4,55)	-1,39 n.s.
Nº de surtos (Média (DP))	3,68 (2,44)	-	-
Anos de diagnóstico (Média (DP))	9,21 (6,65)	-	-
			$\chi^2$
Tratamentos recebidos (%) *			
▪ Tratamento com Interferon-beta	70% (n= 37)	-	8,32 *
▪ Outros tratamentos	30% (n = 16)	-	

\* P < 0.05      EMSr: Grupo de pacientes com Esclerose Múltipla surtos-remissão

## 2. RENDIMENTO NEUROPSICOLÓGICO NA EMSr

Para determinar o rendimento neuropsicológico das mulheres com EMSr fomos averiguar se existem diferenças entre o grupo de pacientes e o grupo de controlo nas distintas variáveis neuropsicológicas, pelo que efectuámos uma análise com a prova “t student” verificando se as diferenças, entre as medidas encontradas em cada um dos dois grupos, eram estatisticamente significativas. Observaram-se diferenças significativas em 23 das 25 medidas neuropsicológicas obtidas. Na tabela 8 apresentam-se as médias e desvios padrão para estas variáveis em cada grupo e assinalam-se as diferenças significativas encontradas.

**Tabela 8: Pontuações obtidas nos testes neuropsicológicos (Média e Desvio padrão)**

Teste Neuropsicológico	EMSr	Controlo	t
<b>SRT: Total palavras</b>	36,21 (16,66)	50,22 (9,17)	-4,84 **
<b>SRT: Evocação com interferência</b>	27,17 (17,71)	39,73 (12,42)	-3,86 **
<b>7/24: a</b>	26,15 (7,85)	30,17 (4,63)	-2,90 **
<b>7/24: b</b>	3,60 (2,16)	4,41 (1,43)	-2,07 *
<b>7/24: c</b>	3,92 (2,33)	6,20 (1,25)	-5,62 **
<b>7/24: d</b>	4,38 (2,17)	5,95 (1,22)	-4,14 **
<b>PASAT a: 3"</b>	33,09 (17,10)	43,24 (9,45)	-3,41 **
<b>PASAT b: 2"</b>	26,64 (16,72)	34,10 (7,53)	-2,65 **
<b>Fluência Verbal: FAS</b>	27,72 (12,76)	38,39 (10,30)	-4,36 **
<b>STROOP: Lâmina 1</b>	59,49 (22,81)	80,22 (17,02)	-4,86 **
<b>STROOP: Lâmina 2</b>	49,28 (22,51)	66,15 (9,16)	-4,45 **
<b>STROOP: Lâmina 3</b>	31,83 (16,50)	44,17 (8,10)	-4,37 **
<b>STROOP: Interferência</b>	0,40 (12,64)	-3,30 (12,31)	1,42 n.s.
<b>BADS: Mapa Zoo</b>	2,75 (1,12)	3,37 (0,48)	-3,24 **
<b>WCST: nº categorias</b>	3,40 (2,38)	5,51 (0,71)	-5,48 **
<b>WCST: % de erros</b>	41,04 (22,98)	28,64 (13,43)	3,06 **
<b>WCST: % erros perseverativos</b>	24,32 (20,48)	13,60 (8,80)	3,13 **
<b>WCST: % erros não perseverativos</b>	14,91 (11,76)	15,00 (7,58)	-0,04 n.s.
<b>WCST: % respostas conceptuais</b>	42,64 (29,63)	65,28 (15,37)	-4,44 **
<b>WCST: fracasso em manter a categoria</b>	0,25 (0,55)	0,54 (0,77)	-2,12 *
<b>WAIS-R: Informação</b>	11,43 (4,67)	13,49 (4,72)	-2,10 *
<b>WAIS-R: Compreensão</b>	14,26 (5,73)	17,88 (5,23)	-3,14 **
<b>WAIS-R: Semelhanças</b>	13,85 (5,66)	16,93 (4,24)	-2,90 **
<b>WAIS-R: Vocabulário</b>	12,32 (9,84)	30,29 (20,58)	-5,58 **
<b>WAIS-R: Ordenar Figuras</b>	9,91 (4,78)	15,85 (5,46)	-5,61 **

\* P&lt; 0.05      \*\* P&lt; 0.01

### **3. ANÁLISE DA AFECÇÃO NEUROPSICOLÓGICA**

Uma vez determinado que o rendimento neuropsicológico das mulheres com EMSr é inferior ao do grupo controlo, propusemo-nos caracterizar a afecção neuropsicológica nas pacientes com EMSr. Para tal foi levada a cabo uma análise em três etapas: a) estabeleceram-se os critérios de deterioração neuropsicológica, b) determinaram-se as taxas de afecção no grupo de EMSr, e c) caracterizou-se a natureza desta afecção atendendo às funções que se encontravam comprometidas.

#### **3.1. Critérios de deterioração**

Como forma de encontrar os limites para os critérios de deterioração neuropsicológica, utilizámos os preceitos postulados por DeLoire e colaboradores (2006) e os de Amato, Zipoli, e colaboradores (2006). Os primeiros, determinam que os testes cotados menos do que o quinto centil dos controlos (Percentil <5) ou seja, abaixo de um desvio padrão e meio ( $DP < -1,5$ ) são indicadores de deterioração neuropsicológica, enquanto os segundos que estabelecem a falha em pelo menos três testes são o parâmetro a partir do qual se considera o sujeito com deterioração neuropsicológica, sendo que, quando um teste tem mais do que uma pontuação, assume-se a deterioração, logo que uma delas cumpra os critérios de afecção.

Deste modo, para a presente investigação considerou-se que a paciente apresentaria uma afecção num teste neuropsicológico se, ao menos, numa das pontuações obtidas em cada teste fossem apurados valores de 1,5 desvio padrão abaixo da média obtida pelo grupo controlo. Finalmente, o critério para considerar que um sujeito apresentava afecção neuropsicológica global foi o de que tivesse uma afecção em pelo menos três dos testes que compunham a bateria aplicada. Na tabela 9 descrevem-se os critérios aplicados ao grupo de pacientes com EMSr, que classificámos como: Normal, Limite, Deterioração leve, Deterioração moderada e Deterioração grave.

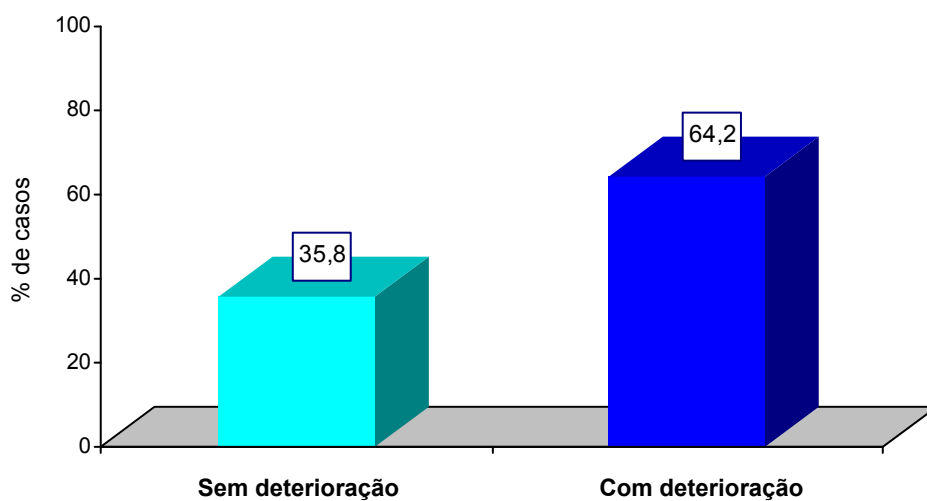
**Tabela 9: Critérios de deterioração neuropsicológica**

$DP > -1$	Normal
$-1,5 < DP < -1$	Limite
$-2 < DP < -1,5$	Deterioração leve
$-2,5 < DP < -2$	Deterioração moderada
$DP < -2,5$	Deterioração grave

### 3.2. Valoração da afecção neuropsicológica

#### Prevalência da afecção

Para compreendermos a presença de afecção neuropsicológica nas pacientes com EMSr, aplicaram-se os critérios anteriormente expostos e ponderou-se a sua prevalência neste mesmo grupo determinando a percentagem de sujeitos que apresentava afecção neuropsicológica global em relação ao número total de sujeitos no seu grupo. Os resultados revelaram que 64,2% das pacientes apresentavam deterioração neuropsicológica em comparação com 35,8%, cujo rendimento foi considerado normal ou no limite da normalidade (Figura 1).

**Figura 1:** Prevalência de afecção neuropsicológica em EMSr

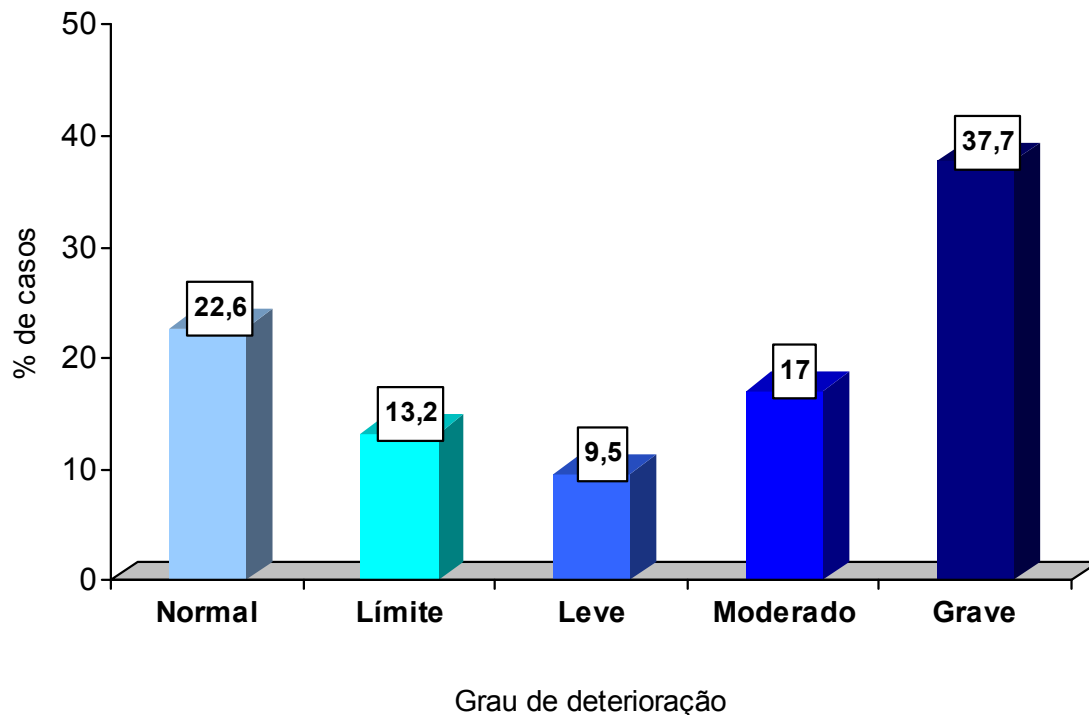


### Níveis de deterioração neuropsicológica

Após o estabelecimento da prevalência da afecção neuropsicológica no total das pacientes, e para continuar a pesquisar a qualidade da afecção, analisámos a amostra de pacientes usando os critérios de classificação estipulados na tabela 9 e valoraram-se os distintos graus e níveis de deterioração neuropsicológica que as mulheres com EMSr apresentam. Os resultados evidenciaram o facto de que 54,7% das pacientes apresentam deterioração moderada e grave, ao passo que apenas 9,5% apresentam deterioração leve 35,8% estão dentro do limite normal, tal como se apresenta na Tabela 10 e na Figura 2.

**Tabela 10: Critérios e níveis de deterioração neuropsicológica**

		N = 53	%
<b>Normal</b>	<b>DP &gt; -1</b>	<b>12</b>	<b>22,6</b>
<b>Límite</b>	<b>-1,5 &lt; DP &lt; -1</b>	<b>7</b>	<b>13,2</b>
<b>Deterioração leve</b>	<b>-2 &lt; DP &lt; -1,5</b>	<b>5</b>	<b>9,5</b>
<b>Deterioração moderada</b>	<b>-2,5 &lt; DP &lt; -2</b>	<b>9</b>	<b>17</b>
<b>Deterioração grave</b>	<b>DP &lt; -2,5</b>	<b>20</b>	<b>37,7</b>



**Figura 2:** Grau de afecção neuropsicológica em pacientes EMSr

### 3.3. Natureza da afecção neuropsicológica

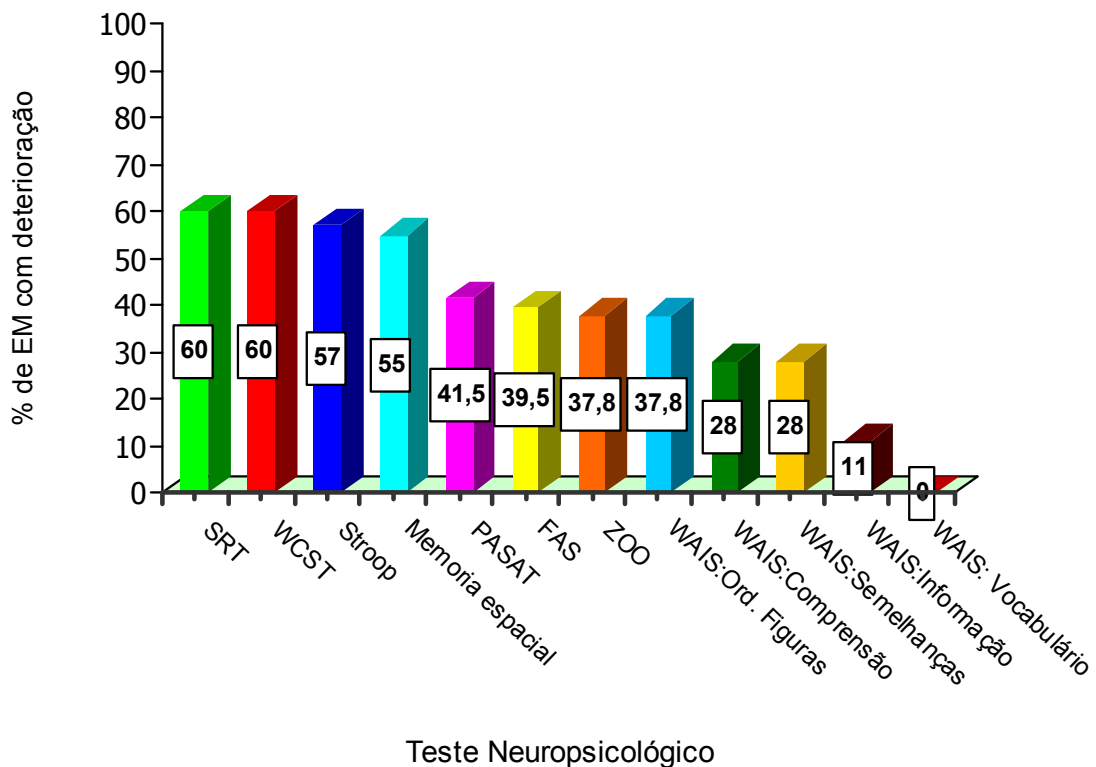
Para compreender em que medida e de que modo estão afectadas neuropsicologicamente as pacientes com EMSr, e assim descrever a natureza da afecção neuropsicológica, estabelecemos, em primeiro lugar, um padrão de afecção neuropsicológica, determinando a percentagem de casos que apresentam um rendimento deficitário em cada uma das tarefas que compõem a bateria de testes neuropsicológicos. Em segundo lugar, valorámos a extensão ou magnitude da deterioração neuropsicológica determinando a percentagem de casos que apresentam deterioração num determinado número de testes.

a) Primeiramente fomos determinar o *Perfil de Afecção Neuropsicológica*, verificando a percentagem de pacientes que obtiveram uma pontuação com um desvio padrão pelo menos igual ou inferior a 1,5 em cada um dos testes que compõem a bateria. Na tabela 11 apresentam-se os valores percentuais obtidos, e que se indicam numa ordem decrescente.

**Tabela 11: Perfil de deterioração neuropsicológica na EMSr**

Teste com Pontuação inferior a -1,5 DP	N	%
Memória Verbal: SRT	32	60
Classificação de Cartas de Wisconsin	32	60
Stroop	30	57
Memória Espacial: 7/24	29	55
PASAT	22	41,5
Fluência Verbal: FAS	21	39,5
BADS: Mapa do ZOO	20	37,8
WAIS-R: Ordenar Figuras	20	37,8
WAIS-R: Compreensão	15	28
WAIS-R: Semelhanças	15	28
WAIS-R: Informação	6	11
WAIS-R: Vocabulário	0	0

O perfil revelou que a percentagem de pacientes com presença de afecção é mais elevada nas provas de função mnésica, atenção e executiva, e menor nas tarefas ligadas à informação, raciocínio e linguagem, sendo que, em relação ao vocabulário não se apuraram valores compatíveis com os critérios de deterioração neuropsicológica para nenhum dos elementos do grupo de pacientes com EMSr (Tabela 11 e Figura 3).

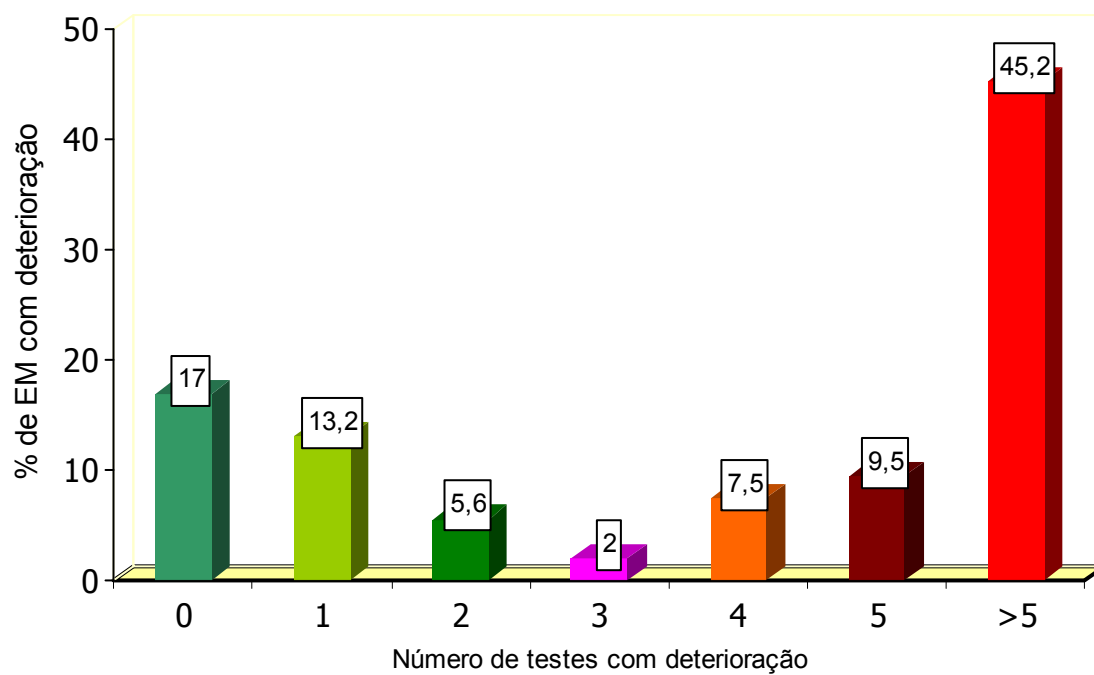


**Figura 3:** Perfil de deterioração neuropsicológica na EMSr

b) Seguidamente, no sentido de encontrarmos uma explicitação da gravidade da deterioração cognitiva nas pacientes com EMSr, valorou-se **a extensão ou magnitude da deterioração**, quantificando, segundo o critério de afecção descrito, a percentagem de pacientes com pontuação inferior a 1,5 desvio padrão em pelo menos 3 das provas neuropsicológicas. Esta valoração mostrou que no total dos sujeitos avaliados, 17% não mostrava afecção em nenhuma das tarefas realizadas e 18,8% apresentaram deterioração em menos de 3 testes. Por outro lado, do total de casos que apresentavam deterioração neuropsicológica mais de metade mostravam afecção em cinco ou mais provas neuropsicológicas (54,7%) (Tabela 12 e Figura 4).

**Tabela 12: Extensão da deterioração neuropsicológica na EMSr**

Nº de testes com Pontuação inferior a -1,5 DP	N = 53	%
0	9	17
1	7	13,2
2	3	5,6
3	1	2
4	4	7,5
5	5	9,5
>5	24	45,2

**Figura 4:** Extensão da deterioração neuropsicológica na EMSr

#### **4.VARIÁVEIS QUE INFLUENCIAM A PRESENÇA DE DETERIORAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA**

Para melhor compreendermos a influência da doença nestas mulheres, planeámos como último passo na nossa investigação, analisar a influência dos factores contaminantes no aparecimento de deterioração neuropsicológica nas pacientes com EMSr. Este passo constava de duas etapas: em primeiro lugar determinou-se se existiam características diferenciadoras entre as pacientes com deterioração e as que estavam cognitivamente preservadas. Em segundo lugar, estudou-se a capacidade predictiva de deterioração neuropsicológica de algumas das variáveis clínicas e sócio-demográficas das pacientes.

##### **4.1. Características das pacientes EMSr com deterioração**

Com o objectivo de analisar as características diferenciadoras nas mulheres que apresentavam EMSr com deterioração neuropsicológica procurámos perceber especificamente as características dos grupos de pacientes com e sem deterioração. Para tal, as variáveis foram constituídas em dois grupos: 1) variáveis associadas às pacientes (idade cronológica; anos de escolaridade; nível de inteligência pré-mórbida medido pelo Subteste de Vocabulário do WAIS-R); e 2) variáveis associadas à doença (número de surtos; anos de diagnóstico e tipo de tratamentos recebidos).

Para levar a cabo a análise das **variáveis associadas às pacientes**, apurámos para ambos os grupos de sujeitos (com e sem deterioração neuropsicológica) as médias de idade, dos anos de escolaridade e do resultado da prova de Vocabulário da WAIS-R, e realizámos uma comparação dessas médias com o teste “*t student*”, o qual revelou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para a idade [ $t(53) = -4,15$ ;  $p < 0.05$ ], os anos de escolaridade [ $t(53) = 5,62$ ;  $p < 0.05$ ], e para o nível intelectual pré-mórbido [ $t(53) = 2,15$ ;  $p < 0.01$ ] (Tabela 13).

Verificou-se que as pacientes com afectação neuropsicológica eram as com mais idade, menor nível intelectual pré-mórbido assim como com menos anos de escolaridade.

No que respeita à influência das **variáveis clínicas associadas à doença**, utilizámos um procedimento semelhante ao anterior com o teste “*t student*” e encontrámos uma diferença significativa no número de surtos [ $t(53) = -3,01$ ;  $p < 0.05$ ] e anos de evolução da doença [ $t(53) = -2,52$ ;  $p < 0.05$ ], em que as pacientes com afecção tinham um maior número de surtos e mais anos de evolução da doença. Do mesmo modo, para perceber como se reflectem no plano neuropsicológico as consequências do tratamento nas pacientes com EM, aplicámos o teste de “ $\chi^2$  Qui-quadrado” calculando em que medida a percentagem de sujeitos com e sem deterioração difere em função de, no momento da avaliação neuropsicológica, estarem ou não submetidos a tratamento com Interferon Beta. Verificou-se que a percentagem de mulheres que estava sujeita a tratamento com Interferon era maior no grupo de mulheres que apresentavam deterioração neuropsicológica [ $\chi^2(2) = 4,148$ ;  $p < 0.01$ ]. Na tabela 13 apresentam-se as médias (e desvio-padrão), percentagens, e as diferenças significativas encontradas em ambos os grupos de pacientes com e sem deterioração.

**Tabela 13: Características das pacientes EMSr com deterioração neuropsicológica e das cognitivamente preservadas**

	<b>EMSr com deterioração (N = 33)</b>	<b>EMSr sem deterioração (N = 20)</b>	<b>t</b>
<b>variáveis associadas às pacientes</b>			
Idade (Média (DP))	45,79 (9,05)	35,26 (8,45)	-4,15 **
Anos escolaridade (Média (DP))	8,26 (3,95)	14,21 (3,15)	5,62 **
WAIS-R: Vocabulário (Média (DP))	10,18 (6,08)	16,16 (13,70)	2,19 *
<b>variáveis associadas à doença</b>			
Nº de surtos (Média (DP))	4,38 (2,53)	2,42 (1,67)	-3,01 *
Anos de diagnóstico (Media (DP))	10,85 (7,30)	6,26 (3,98)	-2,52 *
			$\chi^2$
Tratamentos recebidos (%)			
▪ Tratamento com Interferon-Beta	79,40%	52,60%	4,148 *
▪ Outros tratamentos	20,60%	47,40%	

\*  $P < 0.05$

\*\*  $P < 0.01$

#### **4.2. Variáveis que predizem a presença de deterioração Neuropsicológica**

Finalmente procuraram-se encontrar variáveis sócio-demográficas e clínicas com capacidade preditiva da deterioração neuropsicológica, tendo-se realizado uma análise de Regressão Logística Binária, cujos resultados se apresentam nas tabelas 14 e 15.

**Tabela 14: Coeficientes do modelo de Regressão Logística Binária**

Qui-quadrado	gl	Sig	-2log da verossimelhança	R <sup>2</sup> de Cox e Snell	R <sup>2</sup> de Nagelkerke
28,60	2	0.000	40.59	0.41	0.57

**Tabela 15: Variáveis incluídas na equação**

	B	E.T.	Wald	gl	Sig	Exp(B)
<b>Constante</b>	4.87	1.23	15.58	1	0.000	130.32
<b>Idade</b>	0.09	0.04	4.92	1	0.026	1.09
<b>Anos de Escolaridade</b>	- 0.34	0.10	10.46	1	0.001	0.71

Utilizámos esta análise de Regressão Logística Binária para averiguar quais as variáveis que resultavam preditivas de deterioração neuropsicológica (VD), sendo as variáveis independentes (co-variáveis) a idade, os anos de escolaridade, o número de surtos e os anos desde o diagnóstico de EMSr. Tal como se pode constatar nas tabelas 14 e 15, as variáveis que resultaram significativas foram a idade e os anos de escolaridade.

## **V.- DISCUSSÃO**

---

Uma vez expostos os resultados da presente investigação, procedemos neste capítulo à sua discussão e confrontação com os descritos na literatura sobre este tema. Para isso seguiremos a ordem de apresentação dos mesmos na linha de análise dos dados e resultados.

### **Variáveis sócio-demográficas e clínicas**

Na revisão da literatura científica sobre a afecção neuropsicológica associada à EM, destacam-se a variedade e discrepância de resultados em função da idade em que se inicia a doença (Beaumont *et al.*, 1999), do tipo de doença (Beaumont *et al.*, 1999), da dimensão e localização das lesões cerebrais e respectiva evolução (Huber e Shuttleworth, 1990; Piras *et al.*, 2003), da detecção precoce dos sinais patológicos (Banwell *et al.*, 2007) e das suas consequências neuropsicológicas (Nieto-Barco *et al.*, 2008). Estas diferenças também podem ser explicadas pelas diversas metodologias de investigação empregues (Izquierdo e Ruiz-Peña, 2003) que frequentemente se constituem num obstáculo importante a uma correcta comparação entre os vários resultados encontrados pelos distintos grupos de investigadores. De facto, em relação às amostras estudadas, existe uma grande disparidade principalmente quanto à sua dimensão, embora também sejam comuns diferenças importantes relativamente à metodologia e aos procedimentos empregues.



No que se refere à selecção da amostra, coloca-se uma questão problemática também já referenciada por vários autores, que se prende com a classificação da patologia neurológica nos diversos tipos da doença (McDonald *et al.*, 2001) e com uma distribuição assimétrica da população com EM (Nebel *et al.*, 2007). No entanto, os investigadores têm-se debruçado de forma mais aprofundada sobre a EM do tipo surtos-remissão que apresenta uma incidência populacional significativamente maior (Antel, 1995), pelo que neste trabalho optámos por desenvolver a mesma linha de pesquisa. Seguindo também as referências da literatura, decidimos estudar apenas o grupo com maior representação quanto ao género (Marrosu, 2007, Tremlett *et al.*, 2006), ou seja as mulheres portuguesas com diagnóstico de EMSr.

Efectivamente na maior parte dos estudos realizados sobre a afecção neuropsicológica associada à EM, têm-se utilizado amostras mistas, com homens e mulheres, atendendo a critérios mais do foro clínico-médico, privilegiando a presença de patologia clínica neurológica ou neurorradiológica, em que o género não apresenta um dado com especificidade diferenciadora. Todavia, do ponto de vista da neuropsicologia, parece de grande interesse estudar de forma independente este grupo particular de doentes, até porque as diferenças quanto ao género foram desde sempre um dos factores fundamentais com influência no desempenho cognitivo.

Neste sentido, e perante a escassez de trabalhos com estas amostras, o presente estudo foi realizado com pacientes femininas com EMSr, que foram comparadas com mulheres saudáveis sem patologia neurológica, com as mesmas características sócio-demográficas e equiparadas quanto ao nível intelectual premórbido. A amostra utilizada revelou ser homogénea e representativa de uma população com EM, em média com 42 anos idade e 10 anos de escolaridade, comparativamente ao grupo de controlo que em média apresentava 40 anos de idade e 11 anos de escolaridade. No que respeita ao grupo EMSr e à história da doença, o tempo decorrido após o estabelecimento do diagnóstico, situa-se por volta dos 9 anos. O número de surtos a que estiveram sujeitas as mulheres estudadas foi em média de 4, com remissão da sintomatologia e sem progressão significativa entre surtos.

Por outro lado, se bem que alguns estudos consideram que a medicação com Interferon pode ser responsável pela disfuncionalidade cognitiva e emocional observada a curto e a longo prazo nas pessoas com EM (Montalban e Rio, 2006), este aspecto

também não nos oferece muita certeza como variável caracterizadora porque, provavelmente, numa dada altura, foi comum para todas as pacientes da nossa amostra. Embora no momento da avaliação apenas 70% estivessem a fazer a terapêutica no âmbito hospitalar com Interferon, enquanto os restantes 30% se encontravam em acompanhamento ambulatorio com outro tipo de medicação. Deste modo, considerámos que seria pouco seguro inferir a existência de diferenças significativas que comprometessem a homogeneidade da amostra, baseando-nos apenas neste dado circunstancial.

Não podemos esquecer a escassez de estudos em Portugal realizados com uma população deste tipo e é por isso que, com este trabalho, pretendemos contribuir e incrementar o corpo de informação sobre os aspectos neuropsicológicos associados à EM e, particularmente, oferecer dados para a literatura científica baseados em amostras portuguesas.

### **Rendimento neuropsicológico**

Uma das questões importantes com que nos enfrentámos no momento de estudar o rendimento neuropsicológico foi precisamente saber que instrumentos de medida deveriam ser escolhidos para realizar esse propósito. Para a generalidade dos clínicos e dos investigadores, existe algum acordo sobre as provas mais sensíveis às alterações neuropsicológicas associadas à EM, designadamente, as provas relacionadas com a atenção, as memórias verbal e espacial, a fluência verbal, a velocidade de processamento da informação e as funções executivas (Amato *et al.*, 2006; Benedict *et al.*, 2006; Deloire *et al.*, 2006; Portaccio *et al.*, 2009; Rao *et al.*, 1991).

Todavia, quando se procura centrar a avaliação na parametrização dos défices neuropsicológicos em fases precoces da doença, as divergências sobre as provas a utilizar, a dimensão da bateria exploratória e os aspectos funcionais a pesquisar, são maiores (Deloire *et al.*, 2006). De facto, existem várias propostas sobre as provas a incluir, e destas partimos para construir a bateria utilizada nesta investigação, sustentando-nos nas recomendações de vários autores, segundo os quais as tarefas a desenvolver nos testes administrados demonstraram uma elevada sensibilidade na avaliação das alterações neuropsicológicas na EM (Amato *et al.*, 2006; Portaccio *et al.*, 2009; Rao *et al.*, 1991). Por conseguinte, na elaboração da bateria neuropsicológica e na

escolha do tipo de provas a aplicar, procurámos ter presente as recomendações da literatura sobre o tema.

Outro aspecto importante na hora de avaliar o rendimento neuropsicológico de pacientes com EMSr, constitui-se em dispor de um grupo controlo adequado. Neste sentido, na presente investigação tentámos padronizar ao máximo as variáveis de equiparação entre ambos os grupos. Para tal, seleccionámos os sujeitos do grupo controlo em função das características dos pacientes quanto à idade, escolaridade e condições socioeconómicas.

Uma vez garantidas as questões metodológicas e atendendo às recomendações dos principais autores na matéria, utilizámos como critério para a valoração do rendimento neuropsicológico a comparação das pontuações médias do grupo controlo com as do grupo clínico. Da análise que realizámos para determinar se havia diferenças no rendimento neuropsicológico entre ambos os grupos nas distintas variáveis neuropsicológicas, observaram-se diferenças em quase todas as funções avaliadas, apresentando valores significativos ( $p < 0.05$ ) na memória espacial com interferência proactiva, na capacidade para manter o raciocínio numa tarefa cognitiva e no vocabulário, tal como já antes haviam descrito Barroso e colaboradores (2000), DeLuca e colaboradores (2004) e Rendell e colaboradores (2007), e valores muito significativos ( $p < 0.01$ ) em todas as funções mnésicas, particularmente as verbais mas também as visuo-espaciais, nas funções executivas, na atenção e velocidade de processamento da informação e na generalidade das habilidades verbais, o que está de acordo com os achados de Chiaravalloti e DeLuca (2008), Drake e colaboradores (2002), Forn e colaboradores (2008) e Roca e colaboradores (2008).

Em resumo, os nossos dados sustentam que, em relação ao grupo de controlo, as mulheres com EMSr apresentam uma diminuição no desempenho neuropsicológico na generalidade das funções avaliadas, confirmando os dados prévios da literatura sobre o tema. Com base nos nossos resultados podemos afirmar que as alterações cognitivas associadas à EMSr são evidentes numa amostra de mulheres portuguesas, o que, do ponto de vista clínico, adquire uma enorme importância, se considerarmos que podem interferir nos processos de adesão terapêutica e de implementação de intenções para uma mudança no estilo de vida e nos hábitos de saúde, que geralmente se impõem nos doentes com esta patologia neurológica. Neste sentido, o estudo neuropsicológico em

pacientes com EMSr pode contribuir para um melhor tratamento e acompanhamento clínico dos pacientes, bem como poderá igualmente fornecer uma linha de base fundamental para a sua reabilitação funcional e sócio-profissional.

### **Afecção neuropsicológica**

Tendo em conta que os dados que descrevemos anteriormente relativos à avaliação do rendimento neuropsicológico das pacientes com EMSr, apontavam claramente para uma diminuição deste rendimento, propusemo-nos aprofundar e caracterizar com maior precisão a afecção neuropsicológica neste grupo particular de mulheres, para o qual se valorou não apenas a prevalência da deterioração neuropsicológica mas também a sua natureza atendendo às funções que se encontravam comprometidas.

Assumindo que fazer comparações das médias dos grupos em pontuações individuais obtidas nos testes, pode dissimular o rendimento particular de cada sujeito pelo rendimento geral do grupo, nesta investigação decidimos que, para inferir a presença de afecção neuropsicológica, seria mais sensível analisar a proporção de casos cujo rendimento nas distintas tarefas excedia, nalgum critério, o ponto de corte definido como afecção. Apesar de existir algum acordo na literatura sobre a idoneidade deste método, os critérios para estabelecer o ponto de corte a partir do qual se considera que um sujeito apresenta afecção variaram amplamente entre os estudos. No presente trabalho, para se determinar a prevalência da afecção neuropsicológica, foram seguidos os *critérios de deterioração* postulados por DeLoire e colaboradores (2006) e que, tal como referidos e explicados anteriormente, já tinham demonstraram a sua sensibilidade para detectar afectações neuropsicológicas. Assim sendo, aplicámos ao grupo de pacientes com EMSr estes critérios que classificámos em cinco níveis: Normal e Limite (que designam os valores considerados dentro da normalidade), Deterioração Leve, Moderada e Grave (que enquadram os três graus de afecção neuropsicológica).

Seguindo este enfoque metodológico e estes critérios particulares, os nossos resultados revelam uma *prevalência da afecção* neuropsicológica em 64,2% das pacientes com EMSr, o que implica que quase dois terços das mulheres apresentam compromisso neuropsicológico. Apesar dos dados de que dispomos na literatura se referirem apenas a amostras mistas os resultados que apurámos estão em conformidade

com a generalidade dos relatados pelos diversos autores, Andreu-Català e colaboradores (2008) (60%), Arango-Lasprilla e colaboradores (2007) (65%), Arnett e Forn (2007) (45%-65%), Kalmar e colaboradores (2008) (70 %), Roca e colaboradores (2008) (50-65%) e Summers e colaboradores (2008) (40-65%), incluindo os recentemente descritos num trabalho de revisão realizado por Genova e colaboradores (2009) que confirma o valor de 65%, e também com os citados por Fulton e colaboradores (1999), já há mais de uma década atrás, referindo-se aos encontrados por Rao e colaboradores (1991) numa amostra mista de adultos americanos e que apontavam para um intervalo de afecção muito lato de 40 a 70%, podendo-se, deste modo, inferir com alguma segurança que mais de metade dos sujeitos que sofrem de EM, apresentam provavelmente uma deterioração significativa das suas funções cognitivas.

Por outro lado, diferentes estudos revelam valores percentuais equivalentes embora ligeiramente inferiores dos nossos com 53% para Antel (1995), 50% para Calabrese e colaboradores (2007) e Wolinsky (2005), 51,8% para Negreiros e colaboradores (2008) e mesmo 40% para Parmenter e colaboradores (2007). Como referimos, a generalidade destes dados estatísticos basearam-se em trabalhos com amostras abrangentes da EM que, por norma e contrariamente à nossa investigação, não levaram em conta um género específico com o mesmo desenvolvimento sintomatológico, o que poderá distorcer a comparação com os nossos resultados, uma vez que, apenas investigamos mulheres com diagnóstico de EMSr. Deste modo, atendendo a que os homens não desempenham cognitivamente da mesma forma que as mulheres e que as formas Sr e Sp do curso da EM se distinguem também pelas alterações cognitivas que provocam (Benedict *et al.*, 2006), a existência de diferenças parece-nos perfeitamente justificável.

Tendo em conta que nem todos os casos com EMSr avaliados nesta investigação apresentam deterioração neuropsicológica e que, além disso, a literatura não chega a acordo com respeito à sua incidência, apresentando taxas que variam entre 0% e 90%, consideramos de interesse continuar a caracterizar a afecção neuropsicológica. Por este motivo, no sentido de se alcançar um melhor entendimento sobre a afecção neuropsicológica nestas pacientes e que, até à data, não se encontra referenciado na literatura, para além de determinar a taxa de deterioração neuropsicológica, planeamos também aportar uma vertente inovadora a esta investigação, estudando os distintos

**graus e níveis de afecção neuropsicológica**, no sentido de perceber como se distribui a deterioração neuropsicológica na população de mulheres com EMSr. Assinala-se no nosso estudo, que mais da metade (54,7%) apresenta dificuldades cognitivas moderadas e graves (17% moderadas e 37,7% graves), enquanto somente 9,5% demonstram um leve compromisso neuropsicológico. Do mesmo modo, uma percentagem de 22,6% das pacientes não mostram qualquer alteração funcional e apenas praticamente metade deste valor (13,2%) se encontra no limite da normalidade neuropsicológica.

Daqui podemos inferir que mais de metade destas mulheres com EMSr numa fase desenvolvida da doença está muito deteriorada do ponto de vista cognitivo, enquanto uma menor percentagem (35,8%), de apenas um pouco mais de um terço, inscreve-se na zona limite que separa o normal da disfuncionalidade neuropsicológica. Estes resultados são difíceis de aferir com a literatura científica, uma vez que não encontrámos disponíveis dados comparativos com a mesma especificidade do nosso estudo, embora se possa dizer que os nossos resultados são, no plano percentual de afecção global, concordantes com o descrito pelos autores que atrás referimos (Antel, 1995, Fulton *et al.*, 1999, Rao, 2004, e Wolinsky, 2005), que atestam um compromisso neuropsicológico na generalidade das pessoas que sofrem de EM, em percentagens que vão dos 30% aos 70%. Porém, estes mesmos resultados, diferem dos de um trabalho de Prakash e colaboradores (2008), uma meta-análise que envolveu 57 estudos publicados entre 1983 e 2007, e em que se pretendeu encontrar dados sobre o défice cognitivo na EM. Neste trabalho assume-se uma magnitude apenas moderada no funcionamento cognitivo nos indivíduos com EMSr em relação aos indivíduos controlo, confirmando também, deste modo, o que antes se afirmou sobre as esperadas diferenças nos resultados motivadas pelas características das amostras estudadas e o enfoque metodológico utilizado.

### **Natureza da afecção neuropsicológica**

No que respeita à natureza da afecção, utilizamos também um enfoque inovador, no qual planeamos estabelecer um padrão de afecção neuropsicológica, determinando a percentagem de casos que apresentam um rendimento deficitário em cada uma das tarefas que compõem a bateria de testes neuropsicológicos, assim como determinando a extensão ou magnitude da deterioração neuropsicológica especificando a percentagem de casos que apresentam deterioração num determinado número de testes.

Numa análise inicial do *perfil de deterioração neuropsicológica* na EMSr verificámos que a maior percentagem de casos com presença de afecção era mais elevado nas tarefas mnésicas e na funcionalidade executiva (55-60%); também, embora em menor proporção, na atenção e velocidade de processamento da informação (41,5%), na fluência verbal (39,5%), no raciocínio estratégico e na ordenação sequencial de acontecimentos (28-37,8%).

Os valores de deterioração obtidos nesta investigação traduzem-se na afecção de quase todas as tarefas testadas, à excepção do Vocabulário da WAIS-R, podendo traduzir um nível intelectual premórbido que se expressa num plano semelhante relativamente à generalidade destes doentes e que, de algum modo, confirma uma boa condição de protecção da demência, idêntica para os pacientes com EMSr (Winkelmann *et al.*, 2007, Cader *et al.*, 2006) dado que em nenhum caso se obteve pontuações indicativas de deterioração na tarefa utilizada para estimar o nível intelectual pré-mórbido.

Com respeito às alterações da memória, investigações prévias também descreveram que estas são evidentes em 40% a 60% dos casos (Archibald e Fisk, 2000; Achiron *et al.*, 2005; Barroso *et al.*, 2000; Beatty *et al.*, 2003; Chiaravalloti e DeLuca, 2008; Demaree *et al.*, 1999; Introzzi e Urquijo, 2006; Mainero *et al.*, 2004; Nebel *et al.*, 2007; Patti, 2009; Pelosi *et al.*, 1997; Schulz *et al.*, 2006; Van der Burg *et al.*, 1987), salientando que a memória é uma função complexa que na maioria dos pacientes com EM está significativamente comprometida, e que envolve várias dimensões do processo mnésico, parecendo todavia que o compromisso é maior nas tarefas verbais do que nas espaciais, e é sensível à carga lesional da substância branca.

No que respeita às funções executivas, as que ena nossa investigação obtiveram um baixo rendimento em mais de metade dos casos avaliados, outros autores também descreveram a existência de dificuldades em encontrar estratégias para a resolução de problemas, o que lhes permitiu inferir uma maior dependência das áreas que processam a organização e o planeamento (Rao *et al.*, 1992) assim como inflexibilidade cognitiva, quando é aplicado o Teste de Classificação de Cartas de Wisconsin (Miller e Cummings, 2007). Na EM, devido à especificidade da carga lesional que afecta preferencialmente as conexões entre os lobos frontais e as estruturas subcorticais, onde segundo Lazeron e colaboradores (2006) uma correlação com o volume cerebral foi

encontrada para uma grande variedade dos domínios cognitivos, a funcionalidade executiva encontra-se geralmente comprometida. Como consequência, também se encontram deficitárias a aprendizagem, a organização e o planeamento, a sequenciação de eventos e a implementação de acções em função de um objectivo determinado, bem como, segundo Basso e colaboradores (2008), o controlo e ajustamento dos comportamentos no âmbito psicossocial.

Quanto aos factores mnésicos e executivos que já haviam sido assinalados em 1996 por Graves e colaboradores e em 1999 por Stern e colaboradores, como condicionantes do agravamento da deterioração progressiva da actividade nervosa complexa, os nossos resultados confirmam-nos e estão, também, em linha com o que descreve Andrade (2004) sobre o menor efeito da doença na linguagem, na inteligência geral e nas funções visuo-motoras, permitindo a manutenção dum razoável rendimento intelectual na EM e podendo, deste modo, ajudar a explicar a reduzida incidência de demência entre esta população específica que, segundo Winkelmann e colaboradores, (2007) se resume a apenas 3,7% dos pacientes.

Num plano seguinte, apreciámos a influência da doença nestas pacientes, tendo em conta a *extensão ou magnitude* da afecção neuropsicológica que apresentam. Deste modo, usando os critérios de Amato, Zipoli e colaboradores (2006), constatámos que no total dos sujeitos avaliados, 17% não mostravam afecção em nenhuma das tarefas aplicadas, e 18,8% apresentaram deterioração em um ou dois testes. Por outro lado, do total de casos que apresentavam deterioração neuropsicológica, mais da metade estavam afectados em cinco ou mais provas neuropsicológicas (54,7%), e apenas 9,5% em 3 ou 4 testes, o que revela um prejuízo muito grave da sua funcionalidade cognitiva.

Estes resultados estão de acordo com as últimas investigações produzidas por Prakash e colaboradores (2008) e Potagas e colaboradores (2008) e confirmam algumas das características da afecção neuropsicológica da EM, já anteriormente descritas (Achiron e Barak, 2006; Barroso *et al.*, 2000; Piras *et al.*, 2003). Para além de salientarem a significativa discrepância nos resultados quanto ao comprometimento funcional das pessoas com EM, permitem-nos também afirmar um dado novo, ainda não descrito na literatura, que revela uma extensão da doença caracterizada pela radicalização da afecção neuropsicológica, com mais metade das mulheres a sofrerem uma disfuncionalidade muito grave e outras em percentagem também significativa, sem



qualquer alteração cognitiva.

Em resumo, poderemos afirmar que os resultados obtidos revelaram uma alta percentagem de casos com afecção na maioria das tarefas aplicadas o que, por sua vez, resulta de uma elevada percentagem de deterioração cognitiva passível de evidenciar na maior parte dos testes que foram realizados, sendo particularmente elevada a percentagem de casos que apresentam alteradas as funções mnésicas e executivas.

A diminuição severa das capacidades cognitivas que temos descrito neste estudo, em algumas investigações prévias, foram relacionadas com a atrofia cerebral e com a diminuição dos índices de NAA no hemisfério direito (Cristodoulou *et al.*, 2003), com a perda axonal no *locus coeruleus* (Gadea *et al.*, 2004) com a atrofia do “joelho do corpo caloso” (Huber e Shuttlesworth, 1990), com a desconexão das vias fronto-límbicas (Huber e Shuttlesworth, 1990), e com o aumento do volume do terceiro ventrículo (que traduz uma forte atrofia subcortical) (Benedict, Bruce *et al.*, 2006) e a desmielinização periventricular extensa (Anzola *et al.*, 1990). Será objecto de futuras investigações em que se procurem relacionar os resultados obtidos com os achados de neuroimagem.

Recapitulando, podemos afirmar que os nossos resultados evidenciam que a EMSr está associada à deterioração neuropsicológica em quase dois terços das mulheres avaliadas, sendo considerada de natureza grave em mais de metade dos casos. Tendo em conta os resultados obtidos, podemos afirmar que o enfoque metodológico seguido na nossa investigação nos permitiu aprofundar o conhecimento relativo às consequências neuropsicológicas associadas à EMSr, salientando que, não só obtivemos a mesma prevalência de afecção neuropsicológica descrita por outros investigadores como nos permitiu aprofundar a sua natureza. Neste contexto, podemos concluir que as mulheres portuguesas com EMSr quando apresentam afecção neuropsicológica esta é de natureza grave em mais de metade dos casos, o que nos leva a sugerir que, do ponto de vista neuropsicológico, dever-se-ia prestar especial atenção a estas mulheres devido à elevada incidência de problemas neuropsicológicos de natureza grave que apresentam e pelas repercussões que estes podem ter na sua qualidade de vida.

**Variáveis que influenciam a presença de deterioração neuropsicológica**

A realização de estudos sobre as implicações neuropsicológicas da EM apresenta-se como uma tarefa complexa, dificultada por aspectos metodológicos e por um elevado número de factores neuropsicologicamente relevantes que se encontram associados à doença e ao contexto de vida dos sujeitos que a padecem. Actualmente, a investigação ainda procura esclarecer quais os tipos de EM e de pacientes que são mais susceptíveis de contrair disfuncionalidade neuropsicológica, e quais os factores ambientais que a precipitam e quais os efeitos da medicação no seu rendimento cognitivo e nas tomadas de decisão. Todavia, não tem imperado o consenso e as contradições vão desde uns autores que nos anos oitenta defendiam uma correlação clara entre o grau de compromisso cognitivo e a duração da doença e outros, actualmente com mais recursos de imagiologia, que o relacionam exclusivamente com a localização das lesões. Também, no decurso da década anterior, era comum a discordância entre a crença de que a incapacidade física se relacionava fortemente com as dificuldades cognitivas, chegando mesmo a ser considerada por alguns autores como predictora da deterioração neuropsicológica, e a convicção de que o compromisso cognitivo não dependia nem da duração da doença nem da incapacidade física a ela inerente. Actualmente, os autores parecem estar de acordo quanto a uma maior preocupação em estabelecer um perfil de afecção neuropsicológica, pelo que têm vindo a incrementar os estudos longitudinais, procurando relacionar todas as variáveis onde se incluem as sócio-demográficas e a influência da terapêutica instituída, o que certamente irá contribuir decisivamente para uma maior eficácia no diagnóstico e tratamento destes doentes.

No presente trabalho também considerámos que para poder valorar adequadamente as consequências neuropsicológicas associadas à EMSr, é importante determinar a influência de variáveis contaminantes, relacionadas ou não com a doença, que podem tornar o paciente mais vulnerável neuropsicologicamente. O estudo da influência destes factores pode contribuir para que se possam perfilar as características dos pacientes mais vulneráveis, podendo assim detectá-los atempadamente e prevenir ou minimizar as consequências desta patologia.

Como assinalam os investigadores, existem evidências de que a EM sofre influências significativas das variáveis relacionadas com a própria doença no que

respeita à afecção neuropsicológica (Prakash *et al.*, 2008). Todavia, é aconselhável diferenciá-las quanto à sua natureza e tipo de incidência na população com EM. Optámos, deste modo, para continuar o aprofundamento da compreensão da doença, por seguir a literatura e dividimo-las em dois grupos de apreciação compostos por variáveis associadas às pacientes e variáveis associadas à doença.

Neste sentido, quando no nosso estudo, valorámos as ***características das pacientes*** e comparámos os grupos de pacientes EMSr com deterioração cognitiva e sem alterações neuropsicológicas, confrontámo-nos com uma evidência estatisticamente significativa, de que as primeiras têm uma idade média superior, menos anos de escolaridade e um menor nível de inteligência pré-mórbida. Com respeito às variáveis associadas à doença, igualmente apresentam um maior número de surtos, têm mais anos de diagnóstico e no momento em que se submeteram a esta investigação a maioria estavam sujeitas a um tratamento hospitalar com Interferon. Confirma-se assim, o indicado por outros autores para a população geral com EM, como Ligouri e colaboradores (2000), Nieto e colaboradores, (2008), Stiles (2000), Sumowski e colaboradores (2009) e Vukusic e Confavreux (2007), de que as mulheres EM com mais idade, diagnosticadas há mais anos, com mais surtos durante o curso da doença e com menor reserva cognitiva, revelam uma maior vulnerabilidade à deterioração neuropsicológica. Do mesmo modo, quando se adiciona a estas variáveis outro factor que corresponde ao período de tratamento intensivo com Interferon, verificamos uma diminuição no desempenho cognitivo, tal como os estudos de Montalban e Rio (2008) já antes haviam indiciado. Todavia, de todas as variáveis clínicas e demográficas estudadas apenas a idade e os anos de escolaridade mostraram capacidade preditiva para a deterioração neuropsicológica.

A análise destes resultados revela-nos que as mulheres com EMSr com alterações neuropsicológicas têm menor reserva cognitiva (menor QI premórbido e nível educativo) do que as que não apresentam alterações e, portanto, são mais vulneráveis às consequências neuropsicológicas da doença. Nesta mesma linha, Foram e colaboradores (2009) pesquisaram se o efeito negativo da atrofia do cérebro resultante do processo de desmielinização, na eficiência do processamento de informação, poderia ser moderado pela inteligência pré-mórbida. Como resultado, obtiveram que o esperado efeito negativo da atrofia do cérebro sobre o processamento da informação se revelou atenuado nos sujeitos que apresentavam níveis mais elevados de reserva cognitiva,

concluindo-se que estes podiam suportar melhor a neuropatologia associada à EM sem sofrer o prejuízo cognitivo. Estes achados são congruentes com o que se tem descrito para outras patologias que cursam com afecção neuropsicológica, como a doença de Alzheimer ou a de Parkinson (Carnero-Pardo, 2000; Glatt *et al.*, 1996; Gorelick, 1993). Os nossos resultados, portanto, avalizam a teoria da reserva cognitiva, que estabelece que uma série de factores, congénitos ou ambientais, proporcionam mecanismos quantitativos e qualitativos que tornam o sujeito mais resistente aos processos patológicos cerebrais. Neste sentido, os que têm maior reserva cognitiva poderiam suportar mais patologia antes que apareçam as manifestações clínicas do que aqueles com menor reserva cognitiva (Cummings e Back, 1998). De qualquer dos modos, os nossos dados permitem-nos unicamente apreciar a importância deste factor no rendimento neuropsicológico das mulheres com EMSr, ficando por determinar, em futuras investigações, os mecanismos e natureza desta maior vulnerabilidade.

Recapitulando, os nossos resultados permitem-nos assinalar que há determinados factores que tornam a paciente com EMSr mais vulnerável neuropsicologicamente, independentemente da doença. Identificámos alguns factores, como a idade e o nível educativo, com capacidade predictiva de apresentar deterioração neuropsicológica, pelo que entendemos que podem actuar como moduladores ou factores de risco. Por tudo isto, julgamos que o desenho utilizado nesta investigação contribui para aprofundar o conhecimento sobre as alterações neuropsicológicas associadas à EMSr e as características das pacientes que as apresentam, destacando a importância de as considerar já que, definitivamente, vão contribuir para explicar a presença dos défices cognitivos conquanto coexistam com a própria doença ou com o paciente. Neste sentido, os nossos dados sugerem que os sujeitos com baixa reserva cognitiva, maior idade, com mais anos de diagnóstico e com um maior número de surtos e os que estão em tratamento com interferão são as que, possivelmente, apresentam maiores problemas neuropsicológicos.

Com esta investigação, em que utilizámos um enfoque metodológico inovador, evidenciámos a sua utilidade e interesse para aprofundar o conhecimento sobre a afecção associada à EMSr e também projectámos as inovações que este estudo pode vir a trazer acerca das consequências neuropsicológicas associadas a outras patologias do SNC. Em qualquer caso, e ante a importância destes cenários e à falta de estudos

publicados semelhantes àquele que realizámos, destacamos a necessidade de replicar estes achados e continuar o nosso trabalho para caracterizarmos as pacientes com EMSr mais vulneráveis neuropsicologicamente, com a finalidade de as detectar mais precocemente e de lhes oferecer uma intervenção mais adequada de acordo com as suas disfunções. Em última instância, a aplicação destes conhecimentos permitir-nos-á dotar estas pacientes de uma melhor qualidade de vida.

Nesta linha de actuação, e no sentido de abranger a totalidade da população com EM, iniciámos já a recolha de uma amostra constituída por pacientes masculinos que brevemente iremos comparar com os dados agora expressos e procurar compreender a provável variabilidade da sintomatologia neuropsicológica da EMSr em função também do género.

Pensamos que a nossa prática clínica já beneficiou largamente com este trabalho, devido ao conhecimento científico que adquirimos no decurso destes anos de dedicação intensa ao estudo desta doença, e podemos hoje abordar empiricamente de uma forma mais eficaz os factores externos e a dinâmica neuropsicológica na EM, controlando melhor as variáveis de contexto que influenciam o juízo perceptivo dos pacientes e optimizando os recursos técnicos de que dispomos.

Finalmente, gostaríamos de terminar este estudo, reforçando a convicção, que sempre nos animou ao longo de todo este percurso, de que o esforço pedido aos doentes e às suas famílias na participação nesta investigação, só se justifica, tornando possível a atribuição de relevância clínica aos resultados qualitativos e quantitativos que encontramos, de modo a que posteriormente revertam a favor da generalidade dos pacientes com EM.

## **VI.- CONCLUSÕES**

---

A discussão dos resultados obtidos na presente investigação permite-nos responder aos objectivos propostos e formular as seguintes conclusões:

1. O rendimento neuropsicológico de mulheres EM é mais pobre do que o obtido por mulheres saudáveis com as mesmas características sócio-demográficas numa bateria de testes que avaliam atenção e a velocidade de processamento da informação, a memória verbal e espacial, a fluência verbal, as funções executivas e o raciocínio concreto e abstracto.
2. A EM surtos-remissão está associada à deterioração neuropsicológica em mulheres, podendo-se inferir que:
  - a) Quanto à prevalência de deterioração situa-se em 64,2%, e distribui-se em 9,5% de casos como deterioração leve, em 17% como deterioração moderada e em 37,7% como deterioração grave.
  - b) Quanto à natureza da deterioração neuropsicológica é de natureza generalizada afectando particularmente a memória verbal e visuoespacial, formação de conceitos, raciocínio e funções executivas, atenção e velocidade de processamento da informação, e em menor medida nas habilidades verbais.
  - c) Quanto à severidade da afecção, mais de metade dos casos é de natureza moderada ou grave.

3. Relativamente à influência das variáveis contaminantes na deterioração neuropsicológica, podemos afirmar que:
  - a) A presença de deterioração neuropsicológica está associada a maior idade e menor nível educativo e nível intelectual pré-mórbido (menor reserva cognitiva) e, com respeito às variáveis clínicas, ela está associada a um maior número de surtos, a um maior tempo de evolução da doença e ao facto das doentes estarem em tratamento com Interferon.
  - b) As variáveis que mostraram capacidade preditiva para a deterioração neuropsicológica correspondem aos anos de escolaridade e à idade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- Abu-Akel, A. (2003). A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Research Reviews*, 43(1), 29-40.
- Achiron, A., & Barak, Y. (2006). Cognitive changes in early MS: A call for a common framework. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1-2), 47-51.
- Achiron, A., Polliack, M., Rao, S. M., Barak, Y., Lavie, M., Appelboim, N., et al. (2005). Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: Construction and validation of percentile curves. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(5), 744-749.
- Achiron, A., Ziv, I., Djaldetti, R., Goldberg, H., Kuritzky, A., & Melamed, E. (1992). Aphasia in multiple sclerosis: Clinical and radiologic correlations. *Neurology*, 42(11), 2195-2197.
- Achitii, J., Grimaud, J., & Confavreux, C. (2001). Histoire naturelle et facteurs pronostiques de la sclérose en plaques. *Médecine Thérapeutique*, 7, 13-16.
- Alexander, M. P., Naeser, M. A., & Palumbo, C. L. (1987). Correlations of subcortical CT lesion sites and aphasia profile. *Brain*, 110(4), 961-988.
- Amato, M. P., Goretti, B., Ghezzi, A., Lori, S., Zipoli, V., Portaccio, E., et al. (2008). Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology*, 70(20), 1891-1897.



- Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Bartolozzi, M. L. (1999). A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: Clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *Journal of the Neurological Sciences*, 168(2), 96-106.
- Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58(10), 1602-1606.
- Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Ricchiuti, L., De Caro, M. F., et al. (2006). The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop Test: Normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Multiple Sclerosis*, 12(6), 787-793.
- Amato, M. P., Zipoli, V., Goretti, B., Portaccio, E., De Caro, M. F., Ricchiuti, L., et al. (2006). Benign multiple sclerosis: Cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *Journal of Neurology*, 253(8), 1054-1059.
- Amato, M. P., Zipoli, V., & Portaccio, E. (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1-2), 41-46.
- American Psychological Association. (2001). *Publication manual of the American Psychological Association* (5th ed.). Washington: American Psychological Association.
- Anaut, M. (2005). *A resiliência: Ultrapassar os traumatismos*. Lisboa: Climepsi.
- Andrade, V. M. (2004). Aspectos cognitivos da esclerose múltipla. En V. M. Andrade, F. H. Santos dos, & O. F. A. Bueno (Eds.), *Neuropsicologia hoje* (pp. 319-335). São Paulo: Artes Médicas.
- Andreu-Català, M., Pascual-Lozano, A. M., Bueno-Cayo, A., Boscá-Blasco, I., Coret-Ferrer, F., & Casanova-Estruch, B. (2008). Afectación de las funciones cognitivas en la esclerosis múltiple secundaria progresiva. *Revista De Neurologia*, 46(11), 664-666.
- Antel, J. P. (Ed.). (1995). *Multiple Sclerosis. Neurologic Clinics*, 13(1). Philadelphia: Saunders.

- Antulov, R., Weinstock-Guttman, B., Cox, J. L., Hussein, S., Durfee, J., Caiola, C., et al. (2009). Gender-related differences in MS: A study of conventional and nonconventional MRI measures. *Multiple Sclerosis*, 15(3), 345-354.
- Anzola, G. P., Bevilacqua, L., Cappa, S. F., Capra, R., Faglia, L., Farina, E., et al. (1990). Neuropsychological assessment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and mild functional impairment: correlation with magnetic resonance imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 53(2), 142-145.
- Arango-Lasprilla, J. C., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. (2007). El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple. *Psicothema*, 19(1), 1-6.
- Archibald, C. J., & Fisk, J. D. (2000). Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(5), 686-701.
- Armstrong, C., Onishi, K., Robinson, K., D'Esposito, M., Thompson, H., Rostami, A., et al. (1996). Serial position and temporal cue effects in multiple sclerosis: Two subtypes of defective memory mechanisms. *Neuropsychologia*, 34(9), 853-862.
- Arnett, P., & Forn, C. (2007). Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurologia*, 44(3), 166-172.
- Audoin, B., Au Duong, M. V., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Ibarrola, D., & Cozzone, P. J. (2006). Functional magnetic resonance imaging and cognition at the very early stage of MS. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1-2), 87-91.
- Audoin, B., Ibarrola, D., Ranjeva, J. P., Confort-Gouny, S., Malikova, I., Ali-Chérif, A., et al. (2003). Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Human Brain Mapping*, 20(2), 51-58.
- Baddeley, A. D. (1986). *Working memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Balsimelli, S., Mendes, M. F., Bertolucci, P. H., & Tilbery, C. P. (2007). Attention impairment associated with relapsing-remitting multiple sclerosis patients with mild incapacity. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 65(2A), 262-267.

- Banwell, B., Ghezzi, A., Bar-Or, A., Mikaeloff, Y., & Tardieu, M. (2007). Multiple sclerosis in children: Clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurology*, 6(10), 887-902.
- Banwell, B., & Tremlett, H. (2005). Coming of age: The use of immunomodulatory therapy in children with multiple sclerosis. *Neurology*, 64(5), 778-779.
- Banwell, B. L., & Anderson, P. E. (2005). The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology*, 64(5), 891-894.
- Barak, Y., & Achiron, A. (2002). Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Neurology*; 47(12), 11-4.
- Barbizet, J., & Cany, E. (1968). Clinical and psychometrical study of a patient with memory disturbances. *International Journal of Neurology*, 7 (1), 44-54.
- Barroso, J., Nieto, A., Olivares, T., Wollmann, T., & Hernández, M. A. (2000). Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurologia*, 30(10), 985-988.
- Basso, M. R., Beason-Hazen, S., Lynn, J., Rammohan, K., & Bornstein, R. A. (1996). Screening for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 53(10), 980-984.
- Basso, M. R., Shields, I. S., Lowery, N., Ghormley, C., Combs, D., Arnett, P., et al. (2008). Self-reported executive dysfunction, neuropsychological impairment, and functional outcomes in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(8), 920-930.
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Hertsgaard, D., & Monson, N. (1990). Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration, and disability matter? *Archives of Neurology*, 47(3), 305-308.
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Monson, N., & Beatty, P. A. (1989). Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 46(10), 1113-1139.

- Beatty, W. W., Goretti, B., Siracusa, G., Zipoli, V., Portaccio, E., & Amato, M. P. (2003). Changes in neuropsychological test performance over the workday in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 17(Pt 4), 551-560.
- Beatty, W. W., Paul, R. H., Wilbanks, S. L., Hames, K. A., Blanco, C. R., & Goodkin, D. E. (1995). Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology*, 45(4), 718-723.
- Beatty, W. W., Paul, R. H., Blanco, C. R., Hames, K. A., & Wilbanks, S. L. (1995). Attention in multiple sclerosis: Correlates of impairment on the WAIS-R Digit Span Test. *Applied Neuropsychology*, 2(3-4), 139-144.
- Beaumont, J. G., Kenealy, P. M., & Rogers, M. J. C. (Eds.). (1999). *The Blackwell dictionary of neuropsychology*. Oxford: Blackwell.
- Beck, R. W., Cleary, P. A., & Backlund, J. C. (1994). The course of visual recovery after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Ophthalmology*, 101(11), 1771-1778.
- Bembeeva, R. T., Mikadze, I., Petrukhin, A. S., Gogberashvili, T., Shakhbazova, E. A., & Nankina, I. A. (2006). Cognitive disturbances in multiple sclerosis. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 106(12), 11-9. Abstract retrieved from PubMed database.
- Benedict, R. H., Bruce, J. M., Dwyer, M. G., Abdelrahman, N., Hussein, S., Weinstock-Guttman, B., et al. (2006). Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 63(9), 1301-1306.
- Benedict, R. H., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., et al. (2006). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(4), 549-458.

- Benedict, R. H., Duquin, J. A., Jurgensen, S., Rudick, R. A., Feitcher, J., Munschauer, F. E., et al. (2008). Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Multiple Sclerosis*, 14(7), 940-946.
- Benedict, R. H., Hussein, S., Englert, J., Dwyer, M. G., Abdelrahman, N., Cox, J. L., et al. (2008). Cortical atrophy and personality in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 22(4), 432-441.
- Benedict, R. H., Ramasamy, D., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., & Zivadinov, R. (2009). Memory impairment in multiple sclerosis: Correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 80(2), 201-206.
- Benedict, R. H., Wahlig, E., Bakshi, R., Fishman, I., Munschauer, F., Zivadinov, R., et al. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: Accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *Journal of the Neurological Sciences*, 231(1-2), 29-34.
- Benedict, R. H., Weinstock-Guttman, B., Fishman, I., Sharma, J., Tjoa, C. W., & Bakshi, R. (2004). Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: Comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Archives of Neurology*, 61(2), 226-230.
- Benedict, R. H., & Zivadinov, R. (2006). Predicting neuropsychological abnormalities in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1-2), 67-72.
- Bennett, S., Woods, T., Liyanage, W. M., & Smith, D. L. (1991). A simplified general method for cluster-sample surveys of health in developing countries. *World Health Statistics Quarterly. Rapport Trimestriel De Statistiques Sanitaires Mondiales*, 44(3), 98-106
- Benton, A. L., & Hamsher, K. (1978). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City: University of Iowa.

- Bergamaschi, E., Bussolati, O., Magrini, A., Bottini, M., Migliore, L., Bellucci, S., et al. (2006). Nanomaterials and lung toxicity: Interactions with airways cells and relevance for occupational health risk assessment. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 19(4 Suppl), 3-10.
- Bertrando, P., Maffei, C., & Ghezzi, A. (1983). A study of neuropsychological alterations in multiple sclerosis. *Acta Psychiatrica Belgica*, 83(1), 13-21.
- Besançon, G., Cercle, A., Delvigne, J., Deneux, A., Emery, R. P., Guitton, B., et al. (1993). *Manuel de psychopathologie* (G. Besançon, Ed.). Paris: Dunod.
- Bever, C. T. J., Grattan, L., Panitch, H. S., & Johnson, K. P. (1995). The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 1(3), 165-169.
- Bobholz, J. A., Rao, S. M., Lobeck, L., Elsinger, C., Gleason, A., Kanz, J., et al. (2006). fMRI study of episodic memory in relapsing-remitting MS: Correlation with T2 lesion volume. *Neurology*, 67(9), 1640-1645.
- Boiko, A., Vorobeychik, G., Paty, D., Devonshire, V., & Sadovnick, D. (2002). Early onset multiple sclerosis: A longitudinal study. *Neurology*, 59(7), 1006-1010.
- Bonnet, M. C., Deloire, M. S., Salort, E., Dousset, V., Petry, K. G., Brochet, B., et al. (2006). Evidence of cognitive compensation associated with educational level in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 251(1-2), 23-28.
- Botez, M. I. (1996). *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement*. Montréal: Presses de l'Université de Montréal.
- Brassington, J. C., & Marsh, N. V. (1998). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychology Review*, 8(2), 43-77.
- Brown, R. F., Valpiani, E. M., Tennant, C. C., Dunn, S. M., Sharrock, M., Hodgkinson, S., et al. (2009). Longitudinal assessment of anxiety, depression, and fatigue in people with multiple sclerosis. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 82(1), 41-56.
- Buschke, H., & Fuld, P. A. (1974). Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*, 24(11), 1019-1025.

- Cader, S., Cifelli, A., Abu-Omar, Y., Palace, J., & Matthews, P. M. (2006). Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain*, 129(2), 527-537.
- Calabrese, M., Atzori, M., Bernardi, V., Morra, A., Romualdi, C., Rinaldi, L., et al. (2007). Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. *Journal of Neurology*, 254(9), 1212–1220.
- Calabrese, M., De Stefano, N., Atzori, M., Bernardi, V., Mattisi, I., Barachino, L., et al. (2007). Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 64(10), 1416-1422.
- Calabrese, P. (2006). Neuropsychology of multiple sclerosis: An overview. *Journal of Neurology*, 253(Suppl 1), 10-15.
- Caramanos, Z., Dimaio, S., Narayanan, S., Lapierre, Y. & Arnold, D.L. (2009) (1) H-MSRI evidence for cortical gray matter pathology that is independent of cerebral White matter lesion load in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 282(1-2), 72-79.
- Cardinal, K. S., Wilson, S. M., Giesser, B. S., Drain, A. E., & Sicotte, N. L. (2008). A longitudinal fMRI study of the paced auditory serial addition task. *Multiple Sclerosis*, 14(4), 465-471.
- Carnero-Pardo, C. (2000). Educación, demencia y reserva cerebral. *Revista de Neurologia*, 31(6), 584-592.
- Casetta, I., Riise, T., Nortvedt, M. W., Economou, N. T., De Gennaro, R., Fazio, P., Govoni, V. (2009). Gender differences in health-related quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 15(11), 1339-46.
- Chard, D. T., Griffin, C. M., Parker, G. J., Kapoor, R., Thompson, A. J., & Miller, D. H. (2002). Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*, 125(2), 327-337.
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 7(12), 1139-1151.

- Christian, J., Bickley, W., Tarka, M., & Clayton, K. (1978). Measures of free recall of 900 English nouns: Correlations with imagery, concreteness, meaningfulness, and frequency. *Memory & Cognition*, 6(4), 379-390.
- Christodoulou, C., Krupp, L. B., Liang, Z., Huang, W., Melville, P., Roque, C., et al. (2003). Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology*, 60(11), 1793-1798.
- Claesson, I. M., Ytterberg, C., Johansson, S., Almkvist, O., & von Koch, L. (2007). Rapid cognitive screening in multiple sclerosis accomplished by the Free Recall and Recognition Test. *Multiple Sclerosis*, 13(2), 272-274.
- Cohen, J. A., Imrey, P. B., Calabresi, P. A., Edwards, K. R., Eickenhorst, T., Felton, W. R., & Etal. (2009). Results of the Avonex Combination Trial (ACT) in relapsing-remitting MS. *Neurology*, 72(6), 535-541.
- Confavreux, C., Vukusic, S., & Adeleine, P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: An amnesic process. *Brain*, 126(Part 4), 770-782.
- Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T., & Adeleine, P. (2000). Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 343(20), 1430-1438.
- Coolidge, F. L., Merwin, M. M., Nathan, J. H., & Schmidt, M. M. (1996). Assessment of neurobehavioral symptoms after traumatic brain injury. *Indian Journal of Psychological Issues*, 4, 1-9.
- Crosson, B. (1985). Subcortical functions in language: A working model. *Brain and Language*, 25(2), 257-292.
- Crosson, B. (1992). Subcortical functions in language and memory. New York: Guilford Press.
- Cummings, J. L., & Back, C. (1998). The Cholinergic Hypothesis of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 6:S79.
- Defer, G. L., Daniel, F., & Marié, R. M. (2006). Etude de la mémoire épisodique dans la sclérose en plaques grâce au California Verbal Learning Test: Données en faveur d'une altération de l'encodage. *Revue Neurologique*, 162(8-9), 852-857.



- Delaire, S., Huang, Y. H., Chan, S. W., & Robey, E. A. (2004). Dynamic repositioning of CD4 and CD8 genes during T cell development. *The Journal of Experimental Medicine*, 200(11), 1427-1435.
- Deloire, M. S., Bonnet, M. C., Salort, E., Arimone, Y., Boudineau, M., & Petry, K. G. (2006). How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis*, 12(4), 445-452.
- DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(4), 550-562.
- DeLuca, J., Genova, H. M., Hillary, F. G., & Wylie, G. (2008). Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *Journal of the Neurological Sciences*, 270(1-2), 28-39.
- Demaree, H. A., DeLuca, J., Gaudino, E. A., & Diamond, B. J. (1999). Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: Implications for rehabilitation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 67(5), 661-663.
- Denney, D.R., & Linch, S.G. (2009). The impact of Multiple Sclerosis on patient's performance on the Stroop Test: processing speed versus interference. *Journal of the Internacional Neuropsychological Society*, 15 (3), 451-458.
- DeSousa, E. A., Albert, R. H., & Kalman, B. (2002). Cognitive impairments in multiple sclerosis: A review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 17(1), 23-29.
- D'Esposito, M., Aguirre, G. K., Zarahn, E., Ballard, D., Shin, R. K., & Lease, J. (1998). Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 7(1), 1-13.
- Diamond, B. J., Johnson, S. K., Kaufman, M., & Graves, L. (2008). Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology : the Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 23(2), 189-199.

- Diamond, M. C. (1988). *Enriching heredity: The impact of the environment on the anatomy of the brain*. New York: Free Press.
- Doron, R., & Parot, F. (Eds.). (2001). *Dicionário de Psicologia*. Lisboa: Climepsi Ed.
- Drake, M. A., Allegri, R. F., & Carrá, A. (2002). Alteraciones del lenguaje en pacientes con esclerosis múltiple. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 17(1), 12-16.
- Drake, M. A., Carrá, A., Allegri, R. F., & Luetic, G. (2006). Differential patterns of memory performance in relapsing, remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology India*, 54(4), 370-376.
- Dufouil, C., Alperovitch, A., & Tzourio, C. (2003). Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. *Neurology*, 60(5), 831-836.
- Duque, B., Sepulcre, J., Bejarano, B., Samaranch, L., Pastor, P., & Villoslada, P. (2008). Memory decline evolves independently of disease activity in MS. *Multiple Sclerosis*, 14(7), 947-953.
- Duquette, P., Murray, T. J., Pleines, J., Ebers, G. C., Sadovnick, D., Weldon, P., et al. (1987). Multiple sclerosis in childhood: Clinical profile in 125 patients. *The Journal of Pediatrics*, 111(3), 359-363.
- Eichenbaum, H., Schoenbaum, G., Young, B., & Bunsey, M. (1996, November). Functional organization of the hippocampal memory system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13500-13507.
- Ellis, A. W., Young, A. W., & Anderson, C. (1988). Modes of word recognition in the left and right cerebral hemispheres. *Brain and Language*, 35(2), 254-273.
- Eriksson, M., Andersen, O., & Runmarker, B. (2003). Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 9(3), 260-274.
- Esperidião-Antonio, V., Majeski-Colombo, M., Toledo-Monteverde, D., Moraes-Martins, G., Fernandes, J. J., De Assis, M. B., et al. (2008). Neurobiologia das emoções. *Revista de Psiquiatria Clinica*, 35(2), 55-65.

- Feinstein, A., Roy, P., Lobaugh, N., Feinstein, K., O'Connor, P., & Black, S. (2004). Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*, 62(4), 586-590.
- Feinstein, A., Youl, B., & Ron, M. (1992). Acute optic neuritis. A cognitive and magnetic resonance imaging study. *Brain*, 115(Pt 5), 1403-1415.
- Flechter, S., Vardi, J., Finkelstein, Y., & Pollak, L. (2007). Cognitive dysfunction evaluation in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b: An open-label prospective 1 year study. *The Israel Medical Association Journal*, 9(6), 457-459.
- Foong, J., Rozewicz, L., Davie, C. A., Thompson, A. J., Miller, D. H., & Ron, M. A. (1999). Correlates of executive function in multiple sclerosis: The use of magnetic resonance spectroscopy as an index of focal pathology. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 11(1), 45-50.
- Forn, C., Belenguer, A., Parcet-Ibars, M. A., & Avila, C. (2008). Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(7), 789-796.
- Friedman, J. H., Brem, H., & Mayeux, R. (1983). Global aphasia in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 13(2), 222-223.
- Friend, K. B., Rabin, B. M., Groninger, L., Deluty, R. H., Bever, C., & Grattan, L. (1999). Language functions in patients with multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 13(1), 78-94.
- Fulton, J. C., Grossman, R. I., Udupa, J., Mannon, L. J., Grossman, M., Wei, L., et al. (1999). MR lesion load and cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, 20(10), 1951-1955.
- Gadea, M., Martínez-Bisbal, M. C., Marti-Bonmatí, L., Espert, R., Casanova, B., Coret, F., et al. (2004). Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*, 127(1), 89-98.

- Gaines, J., Gavett, R., Lynch, J., Bakshi, R., & Benedict, R. (2008). New error type and recall consistency indices for the Brief Visuospatial Memory Test - Revised: Performance in healthy adults and multiple sclerosis patients. *The Clinical Neuropsychologist*, 22(5), 851-863.
- Gainotti, G., Miceli, G., Caltagirone, C., Silveri, M. C., & Masullo, C. (1981). The relationship between type of naming error and semantic-lexical discrimination in aphasic patients. *Cortex*, 17(3), 401-410.
- García-Molina, A., Rodríguez Rajo, P., Vendrell Gómez, P., Junqué i Plaja, C., & Roig-Rovira, T. (2008). Disfunción orbitofrontal en la esclerosis múltiple: Iowa Gambling Task. *Psicothema*, 20(3), 445-449.
- Garland, E. J., & Zis, A. P. (1991). Multiple sclerosis and affective disorders. *Canadian Journal of Psychiatry*, 36(2), 112-117.
- Geisler, M. W., Sliwinski, M., Coyle, P. K., Masur, D. M., Doscher, C., & Krupp, L. B. (1996). The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 53(2), 185-188.
- Genova, H. M., Sumowski, J. F., Chiaravalloti, N., Voelbel, G. T., & Deluca, J. (2009). Cognition in multiple sclerosis: A review of neuropsychological and fMRI research. *Frontiers in Bioscience : a Journal and Virtual Library*, 14, 1730-1744.
- Geurts, J. J., & Barkhof, F. (2008). Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 7(9), 841-851.
- Geurts, J. J., Bö, L., Roosendaal, S. D., Hazes, T., Daniëls, R., Barkhof, F., et al. (2007). Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 66(9), 819-827..
- Ghezzi, A., Deplano, V., Faroni, J., Grasso, M. G., Liguori, M., Marrosu, G., et al. (1997). Multiple sclerosis in childhood: Clinical features of 149 cases. *Multiple Sclerosis*, 3(1), 43-46.
- Gilroy, J. (2005). *Neurologia básica* [Basic neurology] (V. R. S. Vargas, Ed., 3rd ed.). Rio de Janeiro: Revinter.

- Gioia, M. C., Cerasa, A., Liguori, M., Passamonti, L., Condino, F., Vercillo, L., et al. (2007). Impact of individual cognitive profile on visuo-motor reorganization in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain Research*, 1167, 71-79.
- Glatt, S. L., Hubble, J. P., Lyons, K., Paolo, A., Troster, A. I., Hassanein, R. E., et al. (1996). Risk factors for dementia in Parkinson's disease: Effect of education. *Neuroepidemiology*, 15(1), 20-25.
- Gois Horacio, L. (2004). *Rendimiento neuropsicológico em pacientes com Esclorose Múltipla: Influencia das variaveis educativas*. Trabajo de Investigación Tutelado no publicado. Universidad de Santiago, Santiago de Compostela. España
- Gold, S. M., & Irwin, M. R. (2006). Depression and immunity: Inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, 24(3), 507-519.
- Golden, C. J. (2005). *Stroop: Test de colores y palabras* (4th ed.). Madrid: TEA.
- Gonzalez-Rosa, J. J., Vazquez-Marrufo, M., Vaquero, E., Duque, P., Borges, M., Gamero, M. A., et al. (2006). Differential cognitive impairment for diverse forms of multiple sclerosis. *BMC Neuroscience*, 7, 39.
- Goodale, M. A., Milner, A. D., Jakobson, L. S., & Carey, D. P. (1991). A neurological dissociation between perceiving objects and grasping them. *Nature*, 349(6305), 154-156.
- Goodin, D. S., Frohman, E. M., Garmany, G. P., Halper, J., Likosky, W. H., Lublin, F. D., et al. (2002). Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*, 58(Pt 2), 169-178.
- Gorelick, P. B. (1993). Distribution of atherosclerotic cerebrovascular lesions. Effects of age, race, and sex. *Stroke*, 24(12 Suppl), I16-19.
- Graves, A. B., Mortimer, J. A., Larson, E. B., Wenzlow, A., Bowen, J. D., & McCormick, W. C. (1996). Head circumference as a measure of cognitive reserve. Association with severity of impairment in Alzheimer's disease. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 169(1), 86-92.
- Greenberg, D. A., Aminoff, M. J., & Simon, R. P. (1996). *Neurologia clínica* [Clinical neurology] (2nd ed.). Porto Alegre: Artes Médicas.

- Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: A measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44(2), 367-373.
- Haeger, D. G., & Marrosu, M. G. (1994). Genetic susceptibility to multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 36(S2), S204-S210.
- Haggerty, R. J., Sherrod, R., Garmezy, N., & Rutter, M. (Eds.). (1994). *Stress, risk and resilience in children and adolescents: Processes, mechanisms and interventions*. New York: Cambridge University Press.
- Harel, Y., Barak, Y., & Achiron, A. (2007). Dysregulation of affect in multiple sclerosis: New phenomenological approach. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 61(1), 94-98.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtiss, G. (1993). *Wisconsin card sorting test, revised and expanded*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Heaton, R. K., Nelson, L. M., Thompson, D. S., Burks, J. S., & Franklin, G. M. (1985). Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 53(1), 103-110.
- Hildebrandt, H., Hahn, H. K., Kraus, J. A., Schulte-Herbrüggen, A., Schwarze, B., & Schwendemann, G. (2006). Memory performance in multiple sclerosis patients correlates with central brain atrophy. *Multiple Sclerosis*, 12(4), 428-436.
- Hopfinger, J. B., Büchel, C., Holmes, A. P., & Friston, K. J. (2000). A study of analysis parameters that influence the sensitivity of event-related fMRI analyses. *NeuroImage*, 11(4), 326-333.
- Hotopf, M. H., Pollock, S., & Lishman, W. A. (1994). An unusual presentation of multiple sclerosis. *Psychological Medicine*, 24(2), 525-528.
- Huber, S. J., & Shuttleworth, E. C. (1990). Neuropsychological assessment of subcortical dementia. En J. L. Cummings (Ed.), *Subcortical dementia* (pp. 3-16). New York: Oxford University Press.
- Huizinga, R., Gerritsen, W., Heijmans, N., & Amor, S. (2008). Axonal loss and gray matter pathology as a direct result of autoimmunity to neurofilaments. *Neurobiology of Disease*, 32(3), 461-470.

- Hutchinson, M., Stack, J., & Buckley, P. (1993). Bipolar affective disorder prior to the onset of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 88(6), 388-393.
- Introzzi, I., & Urquijo, S. (2006). Procesos de codificación y recuperación mnésica en pacientes con esclerosis múltiple. *Perspectivas en Psicología (Mar del Plata)*, 3(1), 70-77.
- Iuliano, G., Napoletano, R., & Esposito, A. (2008). Multiple sclerosis: Relapses and timing of remissions. *European Neurology*, 59(1-2), 44-48.
- Izquierdo, J., & Ruiz-Peña, J. L. (2003). Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *Revista De Neurologia*, 36(2), 145-152.
- Jennekens-Schinkel, A., Lanser, J. B., Van der Velde, E. A., & Sanders, E. A. (1990). Performances of multiple sclerosis patients in tasks requiring language and visuconstruction. Assessment of outpatients in quiescent disease stages. *Journal of the Neurological Sciences*, 95(1), 95 (1), 89-103.
- Jønsson, A., Andresen, J., Storr, L., Tscherning, T., Soelberg Sørensen, P., & Ravnborg, M. (2006). Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: A 4-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1-2), 77-85.
- Julian, L., Merluzzi, N., & Mohr, D. (2007). The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 13(1), 81-86.
- Kahneman, D. (1973). *Attention and effort*. New York: Prentice-Hall.
- Kalmar, J. H., Gaudino, E. A., Moore, N. B., Halper, J., & Deluca, J. (2008). The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 22(4), 442-449.
- Knight, C., Alderman, N., & Burgess, P. (2002). Development of a simplified version of the multiple errands test for use in hospital settings. *Neuropsychological Rehabilitation*, 12(13), 231-255.
- Koch, M., Uyttenboogaart, M., Harten, A., van., Heerings, M., & De Keyser, J. (2008). Fatigue, depression and progression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 14(6), 815-822.

- Kohn, S. E., & Goodglass, H. (1985). Picture-naming in aphasia. *Brain and Language*, 24(2), 266-283.
- Kolb, B., & Fantie, B. D. (1997). Development of the child's brain and behavior. En C.E. Reynolds & E. Fletcher-Janzen (Eds.), *Handbook of clinical child neuropsychology* (2nd ed., pp. 17-41). New York: Plenum.
- Kondo, H., Osaka, N., & Osaka, M. (2004). Cooperation of the anterior cingulate cortex and dorsolateral prefrontal cortex for attention shifting. *NeuroImage*, 23(2), 670-679.
- Kraft, G.H. & Catanzaro, M. (2000). *Living With Multiple Sclerosis: A Wellness Approach* 2nd Edition, New York: Demos Press
- Kucera, H., & Francis, W. N. (1967). *Computational analysis of present-day American English*. Providence: Brown University Press.
- Kuhlmann, T., Goldschmidt, T., Antel, J., Wegner, C., König, F., Metz, I., & et al. (2009). Gender differences in the histopathology of MS? *Journal of the Neurological Sciences*, 286(1-2), 86-91.
- Kujala, P., Portin, R., Revonsuo, A., & Ruutinen, J. (1995). Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 59(1), 77-82.
- Kujala, P., Portin, R., & Ruutinen, J. (1996a). Language functions in incipient cognitive decline in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 141(1-2), 79-86.
- Kujala, P., Portin, R., & Ruutinen, J. (1996b). Memory deficits and early cognitive deterioration in MS. *Acta Neurologica Scandinavica*, 93(5), 329-335.
- Kraft, G. H., & Catanzaro, M. (2000). *Living with multiple sclerosis: A wellness approach*. (2nd ed.). New York: Demos.
- Lassmann, H. (2003). Axonal injury in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(6), 695-697.
- Lazeron, R., de Sonneville, L., Scheltens, P., Polman, C., & Barkhof, F. (2006). Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction. *Multiple Sclerosis*, 12(6), 760-768.



- Lengenfelder, J., Bryant, D., Diamond, B. J., Kalmar, J. H., Moore, N. B., & DeLuca, J. (2006). Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(3), 229-238.
- Leone, M. A., Bonissoni, S., Collimedaglia, L., Tesser, F., Calzoni, S., Stecco, A., et al. (2008). Factors predicting incomplete recovery from relapses in multiple sclerosis: A prospective study. *Multiple Sclerosis*, 14(4), 485-493.
- Lewis, M., Hitchcock, D. F., & Sullivan, M. W. (2004). Physiological and emotional reactivity to learning and frustration. *Infancy*, 6(1), 121-143.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York: Oxford University Press.
- Liguori, M., Marrosu, M. G., Pugliatti, M., Giuliani, F., De Robertis, F., Cocco, E., et al. (2000). Age at onset in multiple sclerosis. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 21(Suppl. 2), 819-823.
- Lin, X., Tench, C. R., Morgan, P. S., & Constantinescu, C. S. (2008). Use of combined conventional and quantitative MRI to quantify pathology related to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(4), 437-441.
- Lin, X., Tench, C. R., Morgan, P. S., Niepel, G., & Constantinescu, C. S. (2005). 'Importance sampling' in MS: Use of diffusion tensor tractography to quantify pathology related to specific impairment. *Journal of the Neurological Sciences*, 237(1-2), 13-19.
- Lyon-Caen, O., Jouvent, R., Hauser, S., Chaunu, M. P., Benoit, N., Widlöcher, D., et al. (1986). Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases. *Archives of Neurology*, 43(11), 1138-1141.
- Mahler, M. E. (1992). Behavioral manifestations associated with multiple sclerosis. *The Psychiatric Clinics of North America*, 15(2), 427-438.
- Mainero, C., Caramia, F., Pozzilli, C., Pisani, A., Pestalozza, I., Borriello, G., et al. (2004). fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 21(3), 858-867.

- Mainero, C., Inghilleri, M., Pantano, P., Conte, A., Lenzi, D., Frasca, V., et al. (2004). Enhanced brain motor activity in patients with MS after a single dose of 3,4-diaminopyridine. *Neurology*, 62(11), 2044-2050.
- Manly, J. J., Touradji, P., Tang, M. X., & Stern, Y. (2003). Literacy and memory decline among ethnically diverse elders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 680-690.
- Marrosu, M. G. (2007). Parental transmission of multiple sclerosis: Maternal, paternal, or neither? *Neurology*, 69(12), 1202-1203.
- Matcau, L., Mihancea, P., Matcau, D., & Rosiu, S. (2008). The assessment of the cognitive dysfunction in secondary progressive multiple sclerosis. *Romanian Journal of Neurology, Volume II*, 69-70
- Maurelli, M., Marchioni, E., Cerretano, R., Bosone, D., Bergamaschi, R., Citterio, A., et al. (1992). Neuropsychological assessment in MS: Clinical, neurophysiological and neuroradiological relationships. *Acta Neurologica Scandinavica*, 86(2), 124-128.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., & Lublin, F. D. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1), 121-127.
- Mille, M. L., Johnson, M. E., Martinez, K. M., & Rogers, M. W. (2005). Age-dependent differences in lateral balance recovery through protective stepping. *Clinical Biomechanics*, 20(6), 607-616.
- Miller, B. L., & Cummings, J. L. (2007). *The human frontal lobes: Functions and disorders* (2nd ed.). The science and practice of neuropsychology. New York: Guilford Press.
- Miller, J. R. (2002). Esclerose múltipla. En H. H. Merritt, *Tratado de neurologia. Merritt's textbook of neurology* (10th ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Minguetti, G. (2001). Ressonância magnética na esclerose múltipla: Análise de 270 casos. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 59(3A), 563-569.
- Montalban, X., & Rio, J. (2006). Interferons and cognition. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1-2), 137-140.

- Montiel-Nava, C., Pena, J. A., González-Pernía, S., & Mora-La Cruz, E. (2009). Cognitive functioning in children with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 15(2), 266-268.
- Mortimer, J. A. (1997). Brain reserve and the clinical expression of Alzheimer's disease. *Geriatrics*, 52(Suppl. 3), 50-53.
- Muñoz-Céspedes, J. M., & Tirapu-Ustárrroz, J. (2001). Rehabilitación neuropsicológica. Madrid: Síntesis.
- Nadeau, S. E., & Crosson, B. (1997). Subcortical aphasia. *Brain and Language*, 58(3), 355-402.
- Nebel, K., Wiese, H., Seyfarth, J., Gizewski, E. R., Stude, P., Diener, H. C., et al. (2007). Activity of attention related structures in multiple sclerosis patients. *Brain Research*, 1151, 150-160.
- Negreiros, M. A., Mattos, P., Landeira-Fernandez, J., Paes, R. A., & Alvarenga, R. P. (2008). A brief neuropsychological screening test battery for cognitive dysfunction in brazilian multiple sclerosis patients. *Brain Injury*, 22(5), 419-426.
- Nieto Barco, A., Sánchez López, M. P., Barroso Ribal, J., Olivares Pérez, T., & Hernández Pérez, M. A. (2008). Alteraciones cognitivas en etapas iniciales de la esclerosis múltiple y su relación con el estado de ánimo, variables demográficas y clínicas. *Psicothema*, 20(4), 583-588.
- Nilsson, P., Rorsman, I., Larsson, E. M., Norrving, B., & Sandberg-Wollheim, M. (2008). Cognitive dysfunction 24-31 years after isolated optic neuritis. *Multiple Sclerosis*, 14(7), 913-918.
- Nocentini, U., Pasqualetti, P., Bonavita, S., Buccafusca, M., De Caro, M. F., Farina, D., et al. (2006). Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 12(1), 77-87.
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 343(13), 938-952.
- O'Brien, A., Gaudino-Goering, E., Shawaryn, M., Komaroff, E., Moore, N. B. & DeLuca, J., (2007). Relationship of the Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) to functional, emotional, and neuropsychological outcomes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(8), 933-948.

- O'Riordan, J. I., Thompson, A. J., Kingsley, D. P., MacManus, D. G., Kendall, B. E., & Rudge, P., et al. (1998). The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain*, 121(Pt 3), 495-503.
- Pan, J. W., Krupp, L. B., Elkins, L. E., & Coyle, P. K. (2001). Cognitive dysfunction lateralizes with NAA in multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology*, 8(3), 155-160.
- Parmenter, B. A., Denney, D. R., Lynch, S. G., Middleton, L. S., & Harlan, L. M. (2007). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: Association with the APOE gene and promoter polymorphisms. *Multiple Sclerosis*, 13(1), 25-32.
- Parmenter, B. A., Shucard, J. L., Benedict, R. H., & Shucard, D. W. (2006). Working memory deficits in multiple sclerosis: Comparison between the n-back task and the Paced Auditory Serial Addition Test. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(5), 677-687.
- Patti, F. (2009). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 15(1), 2-8.
- Paul, R. H., Beatty, W. W., Schneider, R., Blanco, C., & Hames, K. (1998). Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 4(5), 433-439.
- Pelosi, L., Geesken, J. M., Holly, M., Hayward, M., & Blumhardt, L. D. (1997). Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain*, 120(Pt 11), 2039-2058.
- Piras, M. R., Magnano, I., Canu, E. D., Paulus, K. S., Satta, W. M., Soddu, A., et al. (2003). Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(7), 878-885.
- Pliskin, N. H., Hamer, D. P., Goldstein, D. S., Towle, V. L., Reder, A. T., Noronha A. et al. (1996). Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology*, 47(12), 1463-8.

- Portaccio, E., Amato, M. P., Bartolozzi, M. L., Zipoli, V., Mortilla, M., Guidi, L., et al. (2006). Neocortical volume decrease in relapsing-remitting multiple sclerosis with mild cognitive impairment. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1-2), 195-199.
- Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Siracusa, G., Sorbi, S., & Amato, M. P. (2009). A short version of Rao's Brief Repeatable Battery as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(2), 268-275.
- Porth, C. M., & Curtis, R. L. (2004). Alterações na função motora. En C. M. Porth & M. P. Kunert, *Fisiopatologia* (6th ed., pp. 1091-1125). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., et al. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, 13(3), 227-231.
- Potagas, C., Giogkaraki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempolou, E., Sfagos, C., et al. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the Neurological Sciences*, 267(1), 100-106.
- Pozzilli, C., Bastianello, S., Padovani, A., Passafiume, D., Millefiorini, E., Bozzao, L., et al. (1991). Anterior corpus callosum atrophy and verbal fluency in multiple sclerosis. *Cortex*, 27(3), 441-445.
- Prakash, R. S., Snook, E. M., Lewis, J. M., Motl, R. W., & Kramer, A. F. (2008). Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis*, 14(9), 1250-1261.
- Pujol, J., Bello, J., Deus, J., Marti-Vilalta, J. L., & Capdevila, A. (1997). Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology*, 49(4), 1105-1110.
- Rao, S. M. (1986). Neuropsychology of multiple sclerosis: A critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8(5), 503-542.
- Rao, S. M. (1995). Neuropsychology of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 8(3), 216-220.

- Rao, S. M. (2004). Cognitive function in patients with multiple sclerosis: Impairment and treatment. *International Journal of MS Care*, 6(1), 9-22.
- Rao, S. M., Hammeke, T. A., McQuillen, M. P., Khatri, B. O., & Lloyd, D. (1984). Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 41(6), 625-631.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685-691.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41(5), 692-696.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Haughton, V. M., & St Aubin-Faubert, P. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, 39(2), 161-166.
- Rao, S. M., Reingold, S. C., Ron, M. A., Lyon-Caen, O., & Comi, G. (1993). Workshop on neurobehavioral disorders in multiple sclerosis. Diagnosis, underlying disease, natural history, and therapeutic intervention, Bergamo, Italy, June 25-27, 1992. *Archives of Neurology*, 50(6), 658-662
- Rendell, P. G., Jensen, F., & Henry, J. D. (2007). Prospective memory in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(3), 410-416.
- Reynolds, M. D., Johnston, J. M., Dodge, H. H., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (1999). Small head size is related to low Mini-Mental State Examination scores in a community sample of nondemented older adults. *Neurology*, 53(1), 228-229.
- Robertson, L.C., Egly, R., Lamb, M.R. & Kerth, L. (1993) Spatial attention and cuing to global and local levels of hierarchical structure. *J. Exp. Psychology Hum Percept Perform*, 19: 471-487
- Roca, M., Torralva, T., Meli, F., Fiol, M., Calcagno, M., Carpintiero, S., et al. (2008). Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Multiple Sclerosis*, 14(3), 364–369.

- Rolania, O. S., Olmos, J. G., & Urdiain, T. A. (2006). Neuropsychology performance in patients with mild Multiple Sclerosis. *Psicothema*, 18(1), 84–87.
- Ron, M. A., Callanan, M. M., & Warrington, E. K. (1991). Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: A psychometric and MRI study. *Psychological Medicine*, 21(1), 59-68.
- Ross, A. P. (2008). Strategies for optimal disease management, adherence, and outcomes in multiple sclerosis patients. *Neurology*, 71(24, Suppl. 3), 1-2.
- Rosti, E., Hämmäläinen, P., Koivisto, K., & Hokkanen, L. (2007). One-year follow-up study of relapsing-remitting MS patients' cognitive performances: Paced Auditory Serial Addition Test's susceptibility to change. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(5), 791-798.
- Ruchkin, D. S., Grafman, J., Krauss, G. L., Johnson, R. J., Canoune, H., & Ritter, W. (1994). Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis. *Brain*, 117(Pt 2), 289-305.
- Rudick, R. A., Lee, J. C., Simon, J., & Fisher, E. (2006). Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: A 13-year longitudinal study. *Annals of Neurology*, 60(2), 236-242.
- Ruffini, F., Chojnacki, A., Weiss, S., & Antel, J. P. (2006). Immunobiology of oligodendrocytes in multiple sclerosis. En M. S. Freedman (Ed.), *Advances in neurology: Vol. 98. Multiple sclerosis and demyelinating diseases* (pp. 47-63). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rugg, M. D., & Coles, M. G. (1995). *Electrophysiology of mind: Event-related brain potentials and cognition*. Oxford: Oxford University Press.
- Ruggieri, M., Polizzi, A., Pavone, L., & Grimaldi, L. M. (1999). Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology*, 53(3), 478-484.
- Sadovnick, A. D. (2006). The genetics and genetic epidemiology of multiple sclerosis: The “hard facts”. En M. S. Freedman (Ed.), *Advances in neurology: Vol. 98. Multiple sclerosis and demyelinating diseases* (pp. 17-25). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- Sandroni, P., Walker, C., & Starr, A. (1992). 'Fatigue' in patients with multiple sclerosis. Motor pathway conduction and event-related potentials. *Archives of Neurology*, 49(5), 517-524.
- Sanfilipo, M. P., Benedict, R. H., Weinstock-Guttman, B., & Bakshi, R. (2006). Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 66(5), 685-692.
- Santiago, O. R., Guàrdia, J. O., & Arbizu, T. U. (2006). Neuropsicología de los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con discapacidad leve. *Psicothema*, 18(1), 84-87.
- Santiago, O. R., Guàrdia, J. O., Casado, V., Carmona, O., & Arbizu, T. U. (2007). Specificity of frontal dysfunctions in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(5), 623-629.
- Sanz de la Torre, J. C., & Pérez-Ríos, M. (2000). Evaluación neuropsicológica de un caso de esclerosis múltiple. *Revista de Neurologia*, 30(12), 1161-1165.
- Schapiro, R. T. (2002). Pharmacologic options for the management of multiple sclerosis symptoms. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 16(3), 223-231.
- Schofield, P. W., Mosesson, R. E., Stern, Y., & Mayeux, R. (1995). The age at onset of Alzheimer's disease and an intracranial area measurement. A relationship. *Archives of Neurology*, 52(1), 95-98.
- Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A., & Faiss, J. H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253(8), 1002-1010.
- Simon, J. H., & Thompson, A. J. (2003). Is multiple sclerosis still a clinical diagnosis? *Neurology*, 61(5), 596-597.
- Simone, I. L., Carrara, D., Tortorella, C., Liguori, M., Lepore, V., Pellegrini, F., et al. (2002). Course and prognosis in early-onset MS: Comparison with adult-onset forms. *Neurology*, 59(12), 1922-1928.
- Sindern, E., Haas, J., Stark, E., & Wurster, U. (1992). Early onset MS under the age of 16: Clinical and paraclinical features. *Acta Neurologica Scandinavica*, 86(3), 280-284.
- SPSS Advanced Statistics 15.0 (2006). Chigago: SPSS Inc.



- Staffen, W., Mair, A., Zauner, H., Unterrainer, J., Niederhofer, H., Kutzelnigg, A., et al. (2002). Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: Evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain*, 125(Pt 6), 1275-1282.
- Steffener, J., Brickman, A. M., Rakitin, B. C., Gazes, Y., & Stern, Y. (2009). The impact of age-related changes on working memory functional activity. *Brain Imaging and Behavior*, 3(2), 142-153.
- Stern, Y., Albert, M., Brandt, J., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Marder, K., et al. (1994). Utility of extrapyramidal signs and psychosis as predictors of cognitive and functional decline, nursing home admission, and death in alzheimer's disease: Prospective analyses from the predictors study. *Neurology*, 44(12), 2300-2307.
- Stern, Y., Albert, S., Tang, M. X., & Tsai, M. Y. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: Cognitive reserve? *Neurology*, 53(9), 1942-1947.
- Stern, Y., Scarmeas, N., & Habeck, C. (2004). Imaging cognitive reserve. *International Journal of Psychology*, 39(1), 18-26.
- Stiles, J. (2000). Neural plasticity and cognitive development. *Developmental Neuropsychology*, 18(2), 237-272.
- Stout, J. C., Ready, R. E., Grace, J., Malloy, P. F., & Paulsen, J. S. (2003). Factor analysis of the frontal systems behavior scale (FrSBe). *Assessment*, 10(1), 79-85.
- Summers, M., Fisniku, L., Anderson, V., Miller, D., Cipelotti, L., & Ron, M. (2008). Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Multiple Sclerosis*, 14(2), 197-204.
- Summers, M., Swanton, J., Fernando, K., Dalton, C., Miller, D. H., Cipelotti, L., et al. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(8), 955-958.
- Sumowski, J. F., Chiaravalloti, N., Wylie, G., & Deluca, J. (2009). Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(4), 606-612.

- Swash, M., Schwarz, M. S., Thompson, A., Cox, E., & Gray, A. (1988). Distal myopathy with focal granular degenerative change in vacuolated type 2 fibers. *Clinical Neuropathology*, 7(5), 249-253.
- Sørensen, P. S., Jønsson, A., Mathiesen, H. K., Blinkenberg, M., Andresen, J., Hanson, L. G., et al. (2006). The relationship between MRI and PET changes and cognitive disturbances in MS. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1-2), 99-102.
- Teri, L., McCurry, S. M., Edland, S. D., Kukull, W. A., & Larson, E. B. (1995). Cognitive decline in Alzheimer's disease: A longitudinal investigation of risk factors for accelerated decline. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 50A(1), m49-m55.
- Thompson, A. J., Montalban, X., Barkhof, F., Brochet, B., Filippi, M., & Miller, D. H., et al. (2000). Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: A position paper. *Annals of Neurology*, 47(6), 831-835.
- Tremlett, H., Paty, D., & Devonshire, V. (2006). Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*, 66(2), 172-177.
- Trojano, M., Avolio, C., Manzari, C., Calò, A., De Robertis, F., Serio, G., et al. (1995). Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 58(3), 300-306.
- USCF Multiple Sclerosis Center. *What is MS?*. (2004).  
<http://neurology.ucsf.edu/msc/faq.htm>
- Van den Burg, W., Van Zomeren, A. H., Minderhoud, J. M., Prange, A. J., & Meijer, N. S. (1987). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Archives of Neurology*, 44(5), 494-501.
- Vogel, F., & Motulsky, A. G. (2000). *Genética humana: Problemas e abordagens* (3rd ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Vukusic, S., & Confavreux, C. (2007). Natural history of multiple sclerosis: Risk factors and prognostic indicators. *Current Opinion in Neurology*, 20(3), 269-274.

- Wallace, G. L., & Holmes, S. (1993). Cognitive-linguistic assessment of individuals with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 74(6), 637-643.
- Wallesch, C.W., & Papagno, C. (1988). Subcortical aphasia. En F.C. Rose, R. Whurr, M.A. Wyke (Ed). *Aphasia* (pp. 256-87). London: Whurr Publisheres.
- Wechsler, D. (1997). *WAIS - Escala de inteligencia de Wechsler para adultos* (12nd ed.). Madrid: TEA Ediciones.
- Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., et al. (1989). The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, 112(Pt 1), 133-146.
- Weinshenker, B. G., Rice, G. P., Noseworthy, J. H., Carriere, W., Baskerville, J., & Ebers, G. C. (1991). The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain*, 114(Pt 2), 1045-1056.
- West, T., Wyatt, M., High, A., Bostrom, A., & Waubant, E. (2006). Are initial demyelinating event recovery and time to second event under differential control? *Neurology*, 67(5), 809-813.
- White, R. S. (1990). Emotional and cognitive correlates of multiple sclerosis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2(4), 422-428.
- Williams, K. C., Ulvestad, E., & Hickey, W. F. (1994). Immunology of multiple sclerosis. *Clinical Neuroscience*, 2(3-4), 229-245.
- Wilson, B. A., Evans, J.J., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslic, H., & Evans, J. J. (1996). *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. England: Thames Valley Test Company.
- Winkelmann, A., Engel, C., Apel, A., & Zettl, U. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 254(Suppl 2), II35-42.
- Wolinsky, J. S. (Ed.). (2005). Multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, 23(1). Philadelphia: Saunders.
- Zeki, S. (1993). The visual association cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 3(2), 155-159.

Zivadinov, R., De Masi, R., Nasuelli, D., Bragadin, L. M., Ukmar, M., Pozzi-Mucelli, R. S., et al. (2001). MRI techniques and cognitive impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroradiology*, 43(4), 272-278.



---

**ÍNDICES****ÍNDICE DE TABELAS**

Tabela 1: Bateria Breve de Rao e colaboradores (1991)	51
Tabela 2: Bateria de Deloïre e colaboradores (2006)	52
Tabela 3: Bateria de Benedict e colaboradores (2006)	53
Tabela 4 : Bateria de Arnett e Forn (2007)	56
Tabela 5: Testes utilizados e funções cognitivas que avaliam	90
Tabela 6: Sequência de aplicação das provas	97
Tabela 7: Características sócio-demográficas e clínicas da amostra	100
Tabela 8: Pontuações obtidas nos testes neuropsicológicos (Média e Desvio padrão)	101
Tabela 9: Critérios de deterioração neuropsicológica	103
Tabela 10: Critérios e níveis de deterioração neuropsicológica	104
Tabela 11: Perfil de deterioração neuropsicológica na EMSr	105
Tabela 12: Extensão da deterioração neuropsicológica na EMSr	107
Tabela 13: Características das pacientes EMSr com deterioração neuropsicológica e das cognitivamente preservadas	109
Tabela 14: Coeficientes do modelo de Regressão Logística Binária	110
Tabela 15: Variáveis incluídas na equação	110

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1: Prevalência de afecção neuropsicológica em EMSr	103
Figura 2: Grau de afecção neuropsicológica em pacientes EMSr	104
Figura 3: Perfil de deterioração neuropsicológica na EMSr	106
Figura 4: Extensão da deterioração neuropsicológica na EMSr	107

## **ANEXOS**





## **ALTERACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN MUJERES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE BROTE-REMISIÓN**

### **Resumen:**

Las alteraciones neuropsicológicas son hoy reconocidas como una sintomatología común en la Esclerosis Múltiple (EM) que contribuye muy significativamente a la reducción de la calidad de vida de los pacientes. A pesar de la alta incidencia de las alteraciones cognitivas en la EM, aún no se asume su evaluación como un proceso rutinario en la práctica clínica. Los estudios detallados sobre las alteraciones cognitivas en la EM son pocos y falta establecer, con seguridad, los parámetros de evaluación específicos para la EM. Con la presente investigación pretendemos contribuir de una forma particular a un mejor conocimiento de las implicaciones de las alteraciones neuropsicológicas en la EM, estudiando, específicamente, a mujeres portuguesas con EM brote-remisión (EMBr).

Pretendemos en una primera fase determinar el rendimiento neuropsicológico en estas mujeres y, a continuación, profundizar en el estudio de las alteraciones neuropsicológicas que presentan, analizando su prevalencia y naturaleza. Con respecto a la prevalencia, más allá de determinar la proporción de deterioro neuropsicológico, nos proponemos, también, aportar una vertiente innovadora a esta investigación al estudiar los diferentes grados y niveles de afectación neuropsicológica presentes en las mujeres con EMBr.

En relación a la naturaleza de la alteración, utilizamos un enfoque innovador, en el cual se intenta por un lado establecer un patrón de afectación neuropsicológica, determinando el porcentaje de casos que presentan un rendimiento deficitario en cada una de las tareas que componen la batería de test neuropsicológicos, y, por otro lado, determinar la extensión o magnitud del deterioro neuropsicológico a través de la determinación del porcentaje de casos que presentan deterioro en un determinado número de test.

Para continuar ahondando en la comprensión de la influencia de la enfermedad en estas mujeres, nos planteamos, en último lugar, determinar las características sociodemográficas y clínicas de las mujeres con EMBr, estudiando su capacidad predictiva de deterioro neuropsicológico.

Los grupos de estudio fueron constituidos por sujetos residentes en el municipio de Lisboa, más concretamente, individuos que acuden a la consulta de esclerosis múltiple del servicio de neurología del Hospital de Egas Moniz de Lisboa, e individuos controles saludables. La muestra integró individuos del sexo femenino con un nivel de escolaridad mínimo, medio y superior, que se sometieron a una batería de test neuropsicológicos que evalúan atención y velocidad de procesamiento de la información, memoria verbal y espacial, fluidez verbal, funciones ejecutivas, y razonamiento concreto y abstracto.

Los resultados obtenidos muestran que, en relación al grupo control, las mujeres con EMBr presentan una disminución en el rendimiento neuropsicológico en la mayoría de las funciones evaluadas.

Por en lo que respecta a la caracterización de la afectación neuropsicológica, situamos su

prevalencia en el 64,2% de los casos, y esta se distribuye en 9,5% de los casos en deterioro leve, 17% con deterioro moderado, y 37,7% con deterioro grave.

En cuanto a la naturaleza del deterioro neuropsicológico, esta se revela generalizada, afectando particularmente a la memoria verbal y visuoespacial, la formación de conceptos, el razonamiento y las funciones ejecutivas, la atención y la velocidad de procesamiento de la información y, en menor medida, las habilidades verbales. En cuanto a la severidad de la afectación, en más de la mitad de los casos es de naturaleza moderada o grave.

En el estudio de las variables sociodemográficas y clínicas de las mujeres con EMBr predictivas de deterioro neuropsicológico, los datos sugieren que los sujetos con baja reserva cognitiva, mayor edad, con más años de diagnóstico y con un mayor número de brotes, y los que están en tratamiento con interferón, son los que presentan mayores problemas neuropsicológicos.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, podemos afirmar que el enfoque metodológico seguido en nuestra investigación, nos permite profundizar en el conocimiento relativo a las consecuencias neuropsicológicas asociadas a la EMBr, destacando que no sólo obtuvimos la misma prevalencia de afectación neuropsicológica descrita por otros investigadores, sino que nos permitió profundizar en su naturaleza.

Por todo ello, consideramos que el diseño utilizado en esta investigación contribuirá al progreso del conocimiento sobre las alteraciones neuropsicológicas asociadas a la EMBr y las características de las pacientes que presentan estas alteraciones, destacando, particularmente, la importancia de considerarlas, ya que, definitivamente, van a ayudar a explicar la presencia de los déficit cognitivos siempre que coexistan con la enfermedad o con la paciente.

En este sentido, este estudio neuropsicológico en pacientes con EMBr en una muestra de mujeres portuguesas adquiere, desde el punto de vista clínico, una importancia significativa, una vez que puede contribuir a un mejor tratamiento y enfoque clínico de las pacientes, además es igualmente susceptible de proporcionar una línea base fundamental para su rehabilitación funcional y socioprofesional. En última estancia, la aplicación de estos conocimientos nos permitirá dotar a estas pacientes de una mejor calidad de vida.

**Palavras Chave:** Esclerosis Múltiple, evaluación neuropsicológica, deterioro cognitivo, capacidad predictiva. EM Brote remisión